

**DIE WIRKUNG VON AESCIN
AUF DEN KREISLAUF DER KATZE
UND AUF DIE FLIESSEIGENSCHAFTEN VON
KATZEN- UND MENSCHENBLUT**

Sigmund Silber

1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Universität München
Direktor: Professor Dr.med. M.Kiese

DIE WIRKUNG VON AESCIN AUF DEN KREISLAUF DER
KATZE UND AUF DIE FLIESSEIGENSCHAFTEN VON
KATZEN- UND MENSCHENBLUT.

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigmund Silber
aus
München

München 1975

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. med. W. Felix
Mitberichterstatter:	Professor Dr. med. M. Kiese
Dekan:	Professor Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.8.1975



INHALTSVERZEICHNIS

EINLEITUNG	1
------------	---

METHODE

1. Prinzip	3
2. Präparation	4
3. Versuchsanordnung und Auswertung	4
a) Venentonus	11
b) kapillärer Filtrationskoeffizient	12
c) mittlerer isovolumetrischer Kapillardruck	16
d) postkapillärer Widerstand	17
e) Viskosität von Vollblut	19
f) Verformbarkeit von Erythrocyten	20
g) kolloidosmotischer Druck, Hämatokrit, Hämolys	22
4. getestete Pharmaka	

ERGEBNISSE

1, Wirkungen des Extraktes aus Roßkast.samen	24
2, Wirkungen des Extraktes aus Roßkast.blättern	27
3, Wirkungen des Aescins	28
a) Toxizität	28
b) Blutdruck	29
c) Gefäßwiderstand d. hint. Katzenextremität	30
blutfreie Perfusion	33
d) intraarterielles Volumen	34
e) Venentonus	36
f) kapilläre Filtrationsrate (CFR)	37
Stauungsödem	41
blutfreie Perfusion	41

g) kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC)	41
h) postkapillärer Widerstand	43
i) isovolumetrischer Kapillardruck	43
k) Hkt und KOD in-vivo	45
l) Fließeigenschaften von Katzen- und Menschenblut in-vitro	47

DISKUSSION

1, Methode	51
a) kapillärer Filtrationskoeffizient	52
b) isovolumetrischer Kapillardruck	55
c) postkapillärer Widerstand	59
2, Wirkung der Roßkastanienextrakte u.d. Aescins	61
a) Wirkung der Roßkastanienextrakte	61
b) Wirkung des Aescins	67

ZUSAMMENFASSUNG	77
-----------------	----

LITERATURVERZEICHNIS	79
----------------------	----

C F C

kapillärer Filtrationskoeffizient;

"Wasserleitfähigkeit" der Kapillarwand; in erster Linie abhängig von der Wasserpermeabilität der Kapillarwand und von der Anzahl der perfundierten Kapillaren

C F R

kapilläre Filtrationsrate;

das bei Filtrations-Absorptions-Ungleichgewicht filtrierte bzw. absorbierte Nettovolumen pro Zeiteinheit (=Nettofluß). Im isovolumetrischen Zustand ist $CFR = 0$.

ÜLG = ÜLK

Überlaufgefäß, Überlaufkammer;

Das Blut der V. fem. floß frei in dieses Gefäß.

Dadurch waren isotone Venenreaktionen -bei konstantem Venendruck- gewährleistet. Der Abstrom dagegen war konstant (Rollpumpe). Änderungen des Blutspiegels in der ÜLK zeigten eine arterio-venöse Strömungsdifferenz an (Steigung der registrierten Kurve)

Viskosität

innere Reibung von Flüssigkeiten;

Quotient von Scherkraft und Geschwindigkeitsgradienten, der reziproke Wert ist die Fluidität

Zero-flow-
Druck

der bei Strömungsstillstand zur Erlangung des isovolumetrischen Zustandes notwendige venöse "Ausflußdruck". Er entspricht dem mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand unter Strömung.

E I N L E I T U N G

Eine Flut sogenannter "Venopharmaka" überschwemmt heute den Arzneimittelmarkt. Zahlreiche Spezialitäten enthalten einen Extrakt aus der Roßkastanie (*Aesculus hippocastanum*), ein alt-überliefertes Phytotherapeutikum:

Schon 1564 berichtete uns LONICERUS und 1626 MATTHIOLUS über die therapeutische Anwendung von Roßkastanienextrakten. HUFELAND empfahl 1837 die Roßkastanie bei "chronischer Diarrhoe, Fluor albus, pituitärer Phthisis und Hämorrhagien". ARTAULT DE VEVEY schränkte 1909 die Indikation auf Erkrankungen der Venen ein. In klinischen und tierexperimentellen Untersuchungen hat man verschiedene Wirkungen des Roßkastanienextraktes beobachtet: Die Erhöhung des Venentonus (BARBEY u. CAESAR, 1966; EHRINGER, 1968; HAMPEL u. HOFRICHTER, 1972; NEHRING, 1966; SCHEELE u. MATIS, 1952; TISO u. HERRLEIN, 1968) soll nach EHRINGER, 1968 einem noch nicht näher definierten Inhaltsstoff der Roßkastanie zuzuschreiben sein.

Andere Wirkungen des Roßkastanienextraktes sind eine Verminderung der Gerinnung (SCHEELE u. MATIS, 1952) und eine Erhöhung der Kapillarresistenz (AUSTER, 1956). Die antiödematöse bzw. anti-phlogistische Eigenschaft des Roßkastanienextraktes konnten LORENZ und MAREK 1960 auf den Gehalt an dem Saponin Aescin zurückführen. In zahlreichen Tierversuchen gelang es, diesen Effekt des Aescins bei Ratten nachzuweisen (VOGEL et al., 1962, 1966, 1967; ZOLTAN, 1969). Klinische Untersuchungen bestätigten die abschwellende Wirkung des Aescins (REILICH et al., 1971; POTZEL et al., 1970; KIENZLER, 1968; TRONNIER 1969).

Ein Unterschied zwischen Untersuchungen am Tier und Menschen besteht darin, daß in den meisten Tierversuchen das Maximum der antiödematösen Wirkung erst nach 16 Stunden (VOGEL et al., 1962, 1966, 1967; ZOLTAN, 1969; PREZIOSI u. MANCA 1965), bei den klinischen Beobachtungen aber oft schon innerhalb der ersten Stunde eintritt (LUTHER u. HAUSELT, 1961; MUNDINGER et al., 1969; ASCHER u. PALTAUF, 1970; LAHODA, 1971; MÜSCHER 1970). MUSSGNUG unterscheidet 1969 eine antiödematöse Sofortwirkung von einer antiödematösen und antiphlogistischen Spätwirkung. Die Spätwirkung des Aescins wird in Verbindung mit Nebennierenrindenhormonen diskutiert (VOGEL et al., 1962, 1966, 1967; PREZIOSI u. MANCA, 1965). Die Frühwirkung sieht MUSSGNUG 1969 in einem Anstieg des kolloidosmotischen Drucks als Folge einer Wasserverschiebung in die Erythrocyten hinein (ORZECOWSKI, 1960). Da Tierexperimente zur Sofortwirkung des Aescins nur am Gehirn durchgeführt wurden (HEMMER u. DIEZEMANN, 1962; WENDE, 1963), untersuchte ich die Wirkung dieser Substanz auf den Flüssigkeitsaustausch der Katzenextremität. 1972 hatte ich anlässlich der Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie Gelegenheit, meine ersten Ergebnisse vorzutragen. Hierbei äußerte ich Bedenken hinsichtlich unerwünschter Wirkungen des Aescins. Unterstützt wurde dies 1974 durch eine Bekanntgabe der Bundesärztekammer: Die Arzneimittelkommission berichtete über 108 Fälle von Nierenfunktionsstörungen, teils mit tödlichem Ausgang, wenn die geringe therapeutische Breite des Aescins i.v. nicht beachtet wurde.

Auch überprüfte ich an Menschenblut in vitro den postulierten Mechanismus der Sofortwirkung und seinen evtl. Einfluß auf die Fließeigenschaften von Katzen- und Menschenblut.

Die Untersuchungen der eingangs zitierten Autoren über die Erhöhung des Venentonus durch Roßkastanienextrakte wurden mit der Venenverschlußplethysmographie durchgeführt. Diese Methode ist von vielen, sich ändernden Parametern abhängig und daher ungenau. Deshalb überprüfte ich die Wirkung von Roßkastanienextrakten auf den Venentonus über die Bestimmung der absoluten intravasalen Volumina. Da in einem Teil der Arzneyspezialitäten zur venotonisierenden Therapie ein höherer Gehalt an Aescin deklariert ist, prüfte ich auch die Venenwirkung dieser Reinsubstanz.

M E T H O D E

1. Prinzip:

Die Venen befanden sich unter isotonen Bedingungen: der venöse Ausflußdruck wurde mit einem Überlaufgefäß konstant gehalten. Zur Erstellung von Druck-Volumen-Beziehungen änderte man die Höhe des Überlaufgefäßes. Der Kollateralkreislauf der Femoralgefäße war unterbunden. Eine Rollenspumpe gewährleistete eine konstante Stromstärke in den Femoralgefäßen. Bei dieser Methode wirkten sich Änderungen des Blutdruckes und des Arteriolentonus nicht auf das Filtrations-Absorptionsgleichgewicht aus. Dieses änderte sich bei Reaktionen der präkapillären Sphinkteren, der postkapillären Gefäße und bei Änderungen der Kapillarpermeabilität. Gemessen wurden Blutdruck, Reaktionen der arteriellen (Perfusionsdruck) und der venösen Gefäße (Venenvolumen), Venendruck, arteriovenöse Strömungsdifferenz, isovolumetrischer Kapillardruck. Berechnet wurden kapillärer Filtrationskoeffizient und postkapillärer Widerstand.

2. Präparation:

Die Versuche wurden an insgesamt 47 männlichen und weiblichen Katzen (2,0 - 3,5 kg) in Chloralosenarkose (40 mg/kg, oral) durchgeführt. Die Tiere waren mit 2000 USP.E. heparinisiert. Nach Darstellung der A. und V. femoralis, des N. ischiadicus und des N. femoralis wurde die Oberschenkelmuskulatur unter Schonung dieser Gefäße und der Nerven in drei Paketen abgeschnürt. Die Abgänge der Vasa femoralia wurden zuvor oberhalb ihrer Einmündungsstelle unterbunden. Die Gefäße wurden kanüliert (PVC-Meßstrecken mit Ansätzen für Druckköpfe und Injektionskanülen) und mit Blut perfundiert. Eine Metallmanschette wurde bis zur Mitte des Oberschenkels geschoben und mit einem Hautlappen des Oberschenkels luftdicht verschlossen (Abb.1). In die Trachea wurde unterhalb des Kehlkopfes eine Glaskanüle eingebunden.

Zur kurzfristigen Betäubung (Aescin-Injektion am nicht präparierten Tier zur Toxizitätsprüfung) wurde Aether pro narcosi, Merck, verwendet.

3. Versuchsanordnung und Auswertung:

Eine Rollenpumpe hielt den arteriellen Zustrom konstant. Die Perfusion entsprach der physiologischen Durchblutungsstärke. Das Blut floß aus der Extremität in ein Überlaufgefäß variabler Höhe. Die Rollenpumpe beförderte das Blut aus dem Überlaufgefäß ind das Tier zurück. (Abb.2)

Aus Gründen der strömungskonstanten Perfusion wurde bei intra-arteriellen Applikationen das Medikament stromaufwärts der Rollensumpen infundiert. Wegen des Umwegs über die Rollenpumpen setzte die Wirkung erst ca. 50 sec. nach Infusionsbeginn ein.

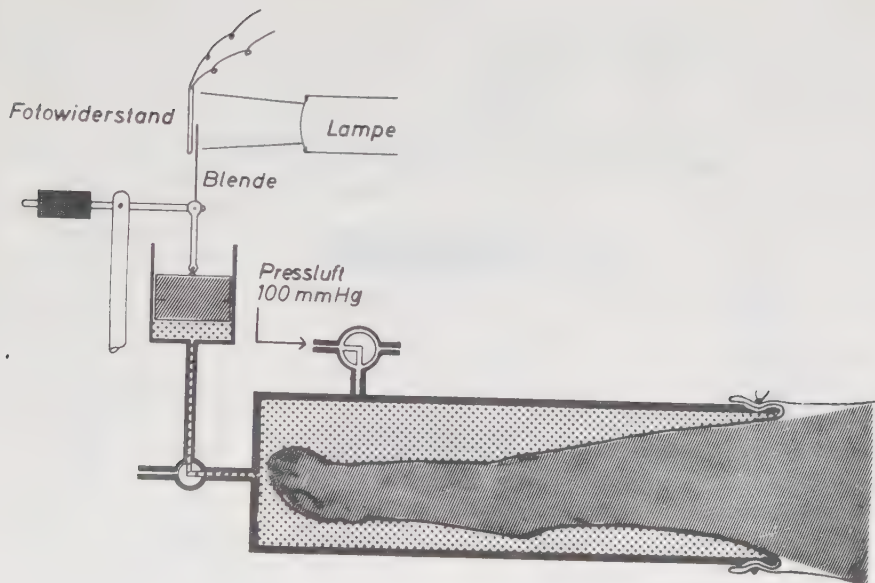


Abb. 1

Versuchsanordnung zur Bestimmung von Änderungen des Gesamtvolumens der Extremität (Fotowiderstand) und des absoluten intravasalen Volumens (Preßluft)

Die Drucke (Blutdruck, Perfusionsdruck, Venendruck) wurden blutig und seitenständig mit Kristallmembranometern (Fa. Hansen, Copenhagen) gemessen. Die Verschiebung von Luftvolumina (Extremitätenplethysmographie, Überlaufkammer) wurde über Volumeter (FELIX, REMIEN, HÄLLFRITSCH, 1971) und Gleichstrombrücken (Fa. Filbig KG, München), die Atemluftströmung seitenständig über Thermistoren (FELIX 1962) registriert. Zur Aufzeichnung diente ein Papierschreiber der Fa. Schwarzer.

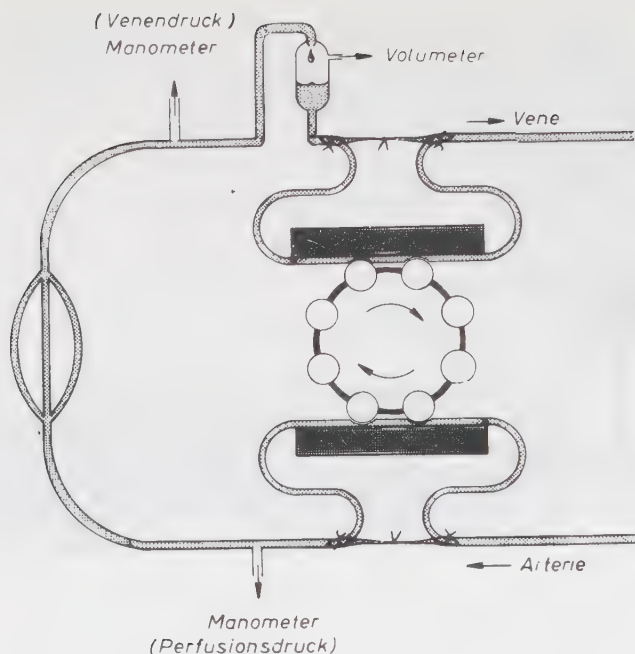


Abb. 2

Versuchsanordnung zur strömungskonstanten Perfusion bei konstantem Venendruck.

Bei dieser Versuchsanordnung war der Kollateralkreislauf (und der Lymphabfluß) vollständig unterbrochen. Das Blut floß nur über die A. fem. sin. mit konstanter Stromstärke in die Extremität. Änderungen des Perfusionsdruckes zeigten in erster Linie Reaktionen der Arteriolen und der praekapillären Sphinkteren. Auch postkapillärer Widerstand und Blutviskosität beeinflussten den Perfusionsdruck.

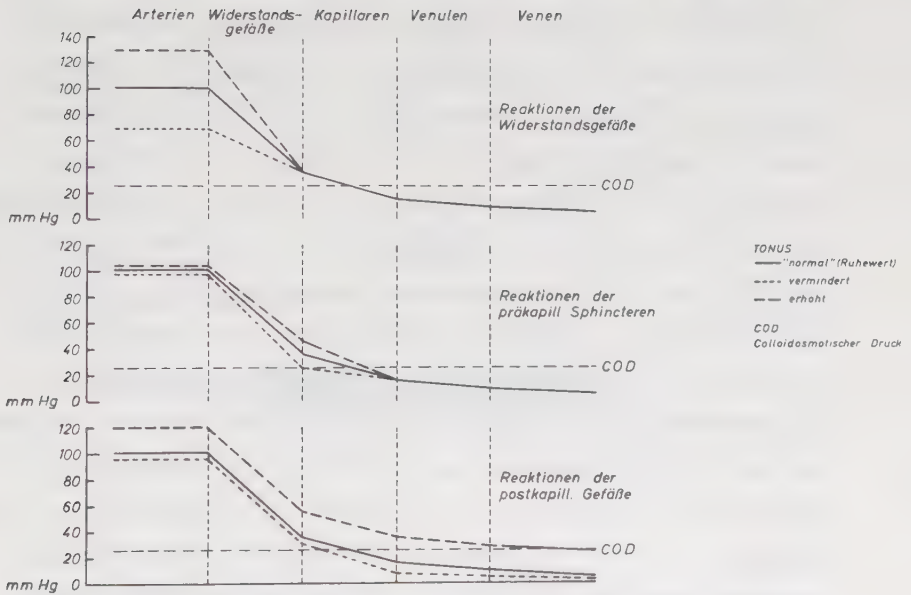


Abb. 3

Einfluss der Reaktionen verschiedener Gefäßabschnitte auf die intravasalen Drucke bei strömungskonstanter Perfusion.

Während der mittlere Kapillardruck bei strömungskonstanter Perfusion nach Tonusänderungen der Arteriolen konstant blieb, führten Reaktionen der praekapillären Sphinkteren zu Änderungen des mittleren Kapillardruckes (Abb.3). Konstriktionen der praekapillären Sphinkteren verkleinerten den Kapillargesamtquerschnitt und steigerten bei strömungskonstanter Perfusion (Hagen-Poiseulle'sches Gesetz) den mittleren Kapillardruck.

Mit Hilfe des Überlaufgefäßes wurde der venöse Ausflußdruck so eingestellt, daß ein isovolumetrischer Zustand herrschte, d.h. keine arterio-venöse Strömungsdifferenz bestand.

Das Volumen der Extremität und das des Blutes in dem Überlaufgefäß verhielten sich spiegelbildlich: Nahm das Extremitätenvolumen ab, so stieg der Blutspiegel in dem Überlaufgefäß, die venöse Stromstärke war größer als die arterielle- und umgekehrt. Änderungen dieser Volumina beruhten entweder auf aktiven Änderungen des Venenvolumens (=Venenreaktionen) oder auf einem Ungleichgewicht im transkapillären Flüssigkeitsaustausch (FELIX, REMIEN, HÄLLFRITSCH, 1971). Passive Weitenänderungen der Venen konnten bei konstanter Strömung und konstantem venösen Ausflußdruck vermieden werden. Im Gegensatz zu arteriellen Reaktionen betrafen Venenreaktionen einen längeren Gefäßabschnitt, so daß sie das Extremitätenvolumen direkt beeinflussen. Zur Unterscheidung einer Venenreaktion von einer Änderung des Filtrations-Absorptionsgleichgewichtes diente die Zeitdauer und das absolute venöse Volumen: Venenreaktionen dauerten nur eine bestimmte Zeit, da das Venenvolumen nicht uneingeschränkt zu- oder abnehmen konnte, während sich der kapilläre Nettofluss über lange Zeit ändern konnte. Entscheidend war jedoch die Änderung des Venenvolumens, die sich in einer Änderung ihres (Blut)Volumens äußerte. Zur Bestimmung des intravasalen Volumens wurde die Pumpe abgeschaltet und der transmurale Druck gesenkt, entweder durch Erhöhung des Umgebungsdruckes (Kompression der Extremität im Metallzylinder, 100 mmHg) oder durch Verminderung des intravasalen Druckes, indem man das Überlaufgefäß unter das Tier stellte. Das Blut floß dann in dieses Gefäß und das verdrängte Luftvolumen wurde mit dem Volumeter gemessen (Abb.4).

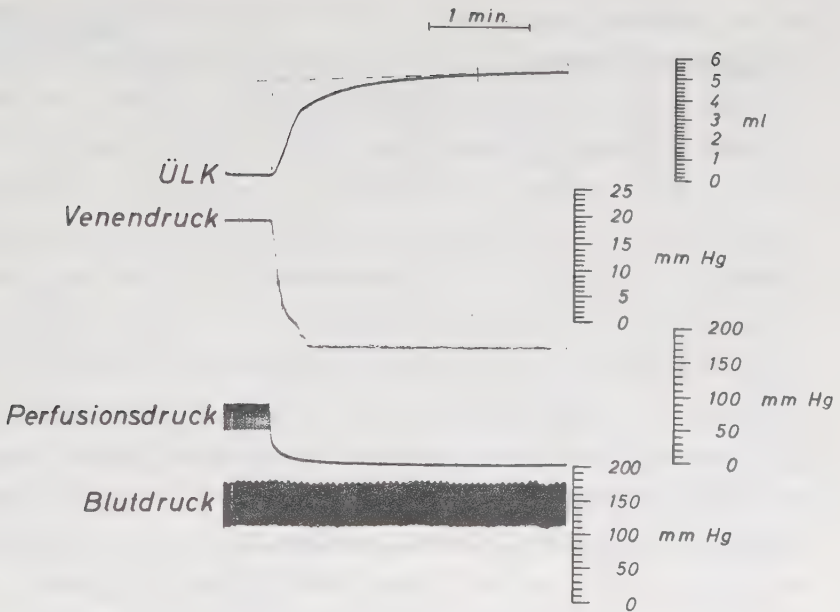


Abb. 4

Originalregistrierung einer Bestimmung des intravasalen Volumens (ÜLK = Überlaufkammer).

Dieses Blutvolumen setzte sich aus zwei Anteilen zusammen, dem intravasalen Volumen (rascher Anstieg der Kurve) und der in das Gefäßsystem gepreßten (absorbierten) Menge interstitieller Flüssigkeit (langsamer Anstieg). Das intravasale Volumen i.e.S. wurde zwischen dem Schnittpunkt der Ordinate mit der auf die Zeit "0" extrapolierten Tangente und Ausgangspunkt der Volumenbestimmung zur Zeit "0" abgelesen. Mit dieser Methode wurden etwa 80% des intravasalen Volumens erfaßt.

Es war technisch nicht möglich, das gesamte intravasale Volumen zu bestimmen. Gemessen werden konnte nur das intravasale Volumen der kollabierbaren (komprimierbaren) Gefäßabschnitte, also der größeren Arterien und kapazitiven Gefäße. Nicht gemessen werden konnte das Blutvolumen der Kapillaren, da sie in der Umgebung fest verankert sind. Bei der Bestimmung des intravasalen Volumens durch Erhöhung des interstitiellen Druckes mit Preßluft war es möglich, arterielles und venöses Blut getrennt zu messen, wenn der arterielle Ausflußwiderstand (breite Meßpipette) geringer war als der Kapillarwiderstand. Bei Bestimmung des intravasalen Volumens durch Senken des Überlaufgefäßes konnte nicht zwischen arteriellem und venösem Blut unterschieden werden. Da sich Reaktionen der Arterien auf einen kleinen Gefäßabschnitt beschränkten und deren druckpassive Volumenänderungen vernachlässigbar gering waren (PEIPER u. OHNHAUS, 1965), konnte das intraarterielle Volumen als konstant betrachtet werden. Eine Änderung des intravasalen Volumens war somit einer Änderung des intravenösen Volumens gleichzusetzen.

blutfreie Perfusion der hinteren Extremität:

Die Präparation wurde wie oben beschrieben durchgeführt. Durch die A. fem. floß Plasmaersatzmittel (z.B. Makrodex^R) in die Extremität. Die venöse Flüssigkeit strömte so lange in ein Gefäß, bis sie farblos war. A. und V. fem. wurden dann kurzgeschlossen. Zur Oxygenierung und Konstanthaltung der Temperatur der Perfusionsflüssigkeit diente ein arterielles Überlaufgefäß.

Venentonus:

Für den Venentonus hat FELIX 1970 folgende Beziehung aufgestellt:

$$VT = \xi \cdot \frac{(P_{ven} - P_{int}) \cdot L_{ven}}{Vol_{ven}}$$

wobei ξ = Materialfaktor

P_{ven} = Venendruck

P_{int} = interstitieller Druck

L_{ven} = Länge der Venen

Die Schwierigkeit dieser Beziehung besteht darin, daß ξ , P_{int} und L_{ven} nur unter größtem Aufwand gemessen werden können. Werden diese Parameter vernachlässigt, bzw. als konstant betrachtet, so bleibt die Beziehung:

$$\frac{P_{ven}}{Vol_{ven}}$$

die von SHARPEY-SCHÄFER (1961) dem Venentonus gleichgesetzt wird. Dieser Quotient wird auch Dehnungswiderstand genannt und entspricht dem Volumenelastizitätskoeffizienten E' von FRANK. Den Kehrwert dV/dP , die Dehnbarkeit (Compliance), kann man in Analogie zur Elektrizitätslehre auch als Venenkapazität bezeichnen (KAINDL et al., 1967).

Der Venendruck konnte durch Ausflußwiderstand, Stromstärke (hydrostatischer Druck der Strömung) und Ausflußdruck (hydrostatischer Druck der Blutsäule) variiert werden. In den vorliegenden Untersuchungen wurden Ausflußwiderstand und Stromstärke konstant gehalten, der venöse Ausflußdruck mit der Höhe des Überlaufgefäßes verstellt und die entsprechenden intravasalen Volumina bestimmt.

Die Venenwand zeigte elastische und visköse Eigenschaften:

Wurde nach Erhöhung des venösen Ausflußdruckes das Venenvolumen zu früh bestimmt, so erhielt man aufgrund der Wandviskosität zu niedrige Werte. Da die Volumenzunahme spätestens nach 45 sec. beendet war (NEDOPIL, FELIX, REMIEN, 1974), wurde das Venenvolumen jeweils 1 Minute nach stufenweiser Druckerhöhung gemessen. Die Steigung der so gewonnenen zeitunabhängigen d.h. statischen Druck-Volumen-Beziehung war ein direktes Maß für die elastischen Eigenschaften der Venenwand. Für den Vergleich der Druck-Volumen-Beziehungen bei verschiedenen Tieren wurde das Venenvolumen bei einem Venendruck von 8 mmHg gleich 100% gesetzt. Die Volumina bei anderen Drucken wurden als prozentuale Abweichung dieses Ausgangsvolumens errechnet.

kapillärer Filtrationskoeffizient - CFC :

Nach DARCY ist die Strömung von Flüssigkeiten durch poröse Media dem Druckgradienten proportional:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{k_D \cdot F}{\eta} \cdot \frac{\Delta P}{\Delta x} \quad (I)$$

wobei: dN/dt = das pro Zeiteinheit durchtretende Flüssigkeitsvolumen

F = Filtrationsfläche des Mediums

η = Viskosität des Filtrats

$\Delta P/\Delta x$ = Druckgradient über das Medium

ΔP = hydrostatische Druckdifferenz

Δx = Membrandicke

k_D = Darcy-Koeffizient, auch Permeabilitätskoeffizient genannt; eine Materialkonstante

PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) nehmen für die Kapillarwand ein Poren-Modell an und übertragen die Gleichung von DARCY auf die Filtration in den Kapillaren:

Die Nettofiltration (kapilläre Filtrationsrate = CFR) ist dem effektiven Kapillardruck direkt proportional. Die Proportionalitätskonstante ist der kapilläre Filtrationskoeffizient (= CFC).

$$\Delta \text{CFR} = \text{CFC} \cdot \Delta P_{\text{eff cap}} \quad (\text{II}_a)$$

Im isovolumetrischen Zustand ist der effektive Kapillardruck und damit auch die kapilläre Filtrationsrate Null.

In Analogie zur Darcy'schen Gleichung (I) stellt der CFC eine Zusammenfassung mehrerer Parameter dar:

$$\text{CFC} = \frac{k \cdot F}{\eta \cdot \Delta x} \quad (\text{III})$$

wobei : k = Wasserpermeabilität der Kapillarwand
 F = Kapillaroberfläche, abhängig von der
 Anzahl der perfundierten Kapillaren
 η = Viskosität des Filtrats
 Δx = Dicke der Kapillarwand

Die Gleichung (II) ist eine Form des Ohm'schen Gesetzes:

$$J = L \cdot U$$

wobei: J = Stromstärke
 U = Druckdifferenz ("Spannung")
 L = Leitfähigkeit (=Kehrwert des Widerstandes)

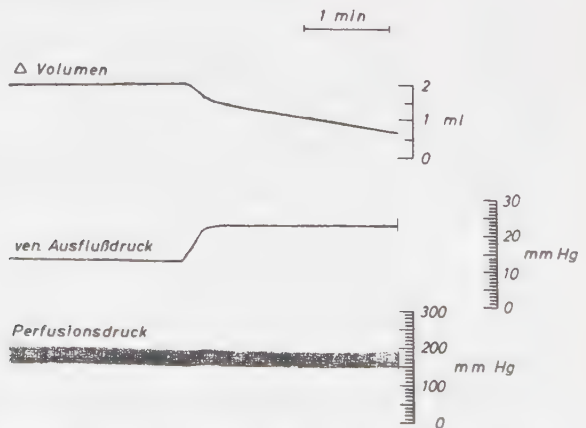
MANEGOLD (1971) bezeichnet den CFC als "Einheit der Wasser-permeabilität". Aus Gleichung (III) wird ersichtlich, daß hier nur eine Komponente des CFC's erfaßt wird. Vergleicht man (IIa) mit (IV), so geht hervor, daß der CFC exakter als Wasserleitfähigkeit der Kapillarwand bezeichnet wird.

Zur Berechnung des CFC's ist die Kenntnis mindestens einer kapillären Filtrationsrate im Filtrations-Absorptions-Ungleichgewicht und des entsprechenden effektiven Kapillardruckes notwendig. Der errechnete Wert ist genauer, wenn man den Quotienten aus der Differenz zweier kapillärer Filtrationsraten bzw. effektiven Kapillardrucke bildet:

$$\text{CFC} = \frac{\Delta \text{CFR}}{\Delta P_{\text{eff cap}}} \quad (\text{IIa})$$

Der CFC wurde auf folgende Weise bestimmt:

Wurde der venöse Ausflußdruck erhöht, so nahm das Volumen in der Überlaufkammer zunächst schnell, dann langsam ab (Abb.5).



Bestimmung des CFC's:

Originalregistrierung einer Änderung der kapillären Filtrationsrate bei Erhöhung des venösen Ausflußdruckes.

Der rasche, exponentielle Abfall entsprach in der Hauptsache der Auffüllung des Venenvolumens, die langsame, lineare Abnahme der Nettofiltration. Für den mittleren effektiven Kapillardruck gilt nach STARLING, (1909):

$$\overline{P}_{\text{eff cap}} = \overline{P}_{\text{hyd cap}} - KOD_{\text{pl}} + KOD_{\text{Int}} - P_{\text{hyd Int}} \quad (\text{V})$$

wobei:

$\overline{P}_{\text{eff cap}}$ = mittlerer effektiver Kapillardruck

$\overline{P}_{\text{hyd cap}}$ = mittlerer hydrostatischer Kapillardruck

KOD_{pl} = kolloidosmotischer Druck des Plasamas

KOD_{Int} = kolloidosmotischer Druck des Interstitiums

$P_{\text{hyd Int}}$ = hydrostatischer Druck des Interstitiums

Vereinfachend wurde angenommen, daß KOD_{pl} , KOD_{Int} und $P_{\text{hyd Int}}$ über die gesamte Kapillarlänge konstant sind.

Der kolloidosmotische und hydrostatische Druck des Interstitiums ist nur mit größtem Aufwand zu bestimmen. Um den CFC auch ohne Kenntnis dieser Drucke berechnen zu können, geht man davon aus, daß bei Änderungen des effektiven Kapillardruckes der KOD_{pl} , KOD_{Int} und der $P_{\text{hyd Int}}$ sich nicht ändern. Aus (IIa) folgt vereinfacht

$$\text{CFC} = \frac{\Delta \text{CFR}}{\Delta \overline{P}_{\text{hyd cap}}} \quad (\text{IIb})$$

Nach KJELLMER (1964) werden bei strömungskonstanter Perfusion Druckänderungen in entfalteten Venen zu 100% auf die Kapillaren übertragen, so daß gilt:

$$\text{CFC} = \frac{\Delta \text{CFR}}{\Delta P_{\text{ven}}} \quad (\text{IIc})$$

Der CFC wurde als Quotient von Nettoflußänderungen zur Differenz des venösen Ausflußdruckes berechnet (Abb.14) und auf 100g Extremitätengewicht bezogen.

Der CFC wird in $\text{ml}/(\text{min} \cdot \text{mmHg} \cdot 100\text{g})$ angegeben.

Mittlerer isovolumetrischer Kapillardruck:

Der mittlere (hydrostatische) Kapillardruck - siehe auch (V) - ist der Mittelwert aus dem hydrostatischen Einfluß- und Ausflußdruck einer Kapillare. Der hydrostatische Kapillardruck setzt sich aus dem hydrostatischen Druck der Strömung, auch hydrodynamischer Druck genannt, zusammen. (siehe auch (VI)).

Der mittlere Kapillardruck war mit unserer Methode nicht direkt meßbar. Die Zero-flow-Technik nach JOHNSON (1953) stellt eine indirekte Messung des mittleren Kapillardruckes dar:

Nach STARLING (1909) ist der Druckabfall in den Kapillaren linear: der mittlere Kapillardruck besteht in der Mitte der Kapillare.

Im Filtrations-Absorptions-Gleichgewicht liegt der isovolumetrische Punkt (Nettfluß = 0) ebenfalls in Kapillarmitte, d.h. am Orte des isovolumetrischen Zustandes besteht der mittlere Kapillardruck. Für den mittleren Kapillardruck gilt: (PAPPENHEIMER, 1958)

$$\overline{P}_{\text{hyd cap}} = R_{\text{art}} \cdot J + P_{\text{art}} = R_{\text{ven}} \cdot J + P_{\text{ven}} \quad (\text{VI})$$

wobei: R_{art} bzw. R_{ven} = prae- bzw. postkapillärer Wid.

J = Stromstärke

P_{art} bzw. P_{ven} = hydrostatischer Druck der art.
bzw. ven. Blutsäule

Mit der Zero-flow-Technik wird der isovolumetrische Punkt auf die ganze Kapillarlänge "ausgedehnt" : Bei Strömungsstillstand war der hydrostatische Kapillardruck der Strömung gleich Null. In der Kapillare bestand nur noch der hydrostatische Druck der Blutsäule, der mit dem venösen Ausflußdruck identisch war (kommunizierende Röhren), so daß eine Nettoabsorption erfolgte. Erhöhte man den venösen Ausflußdruck bis sich das Volumen in dem Überlaufgefäß nicht änderte (art.-ven. Differenz = 0), dann entsprach dieser dem mittleren Kapillardruck unter Strömung im isovolumetrischen Zustand.

Aus (VI) folgt für $J = 0$:

$$P_{\text{hyd cap}} = P_{\text{ven}} \quad (= P_{\text{art}}) \quad (\text{VI}_0)$$

und im isovolumetrischen Zustand:

$$P_{\text{hyd cap}_{\text{iso}}} = P_{\text{ven}_{\text{iso}}} \triangleq P_{\text{hyd cap}_{\text{iso}}}$$

postkapillärer Widerstand:

Nach dem Ohm'schen Gesetz errechnet sich der postkapilläre Widerstand aus:

$$R_{\text{ven}} = \frac{P_{\text{ven}_E} - P_{\text{ven}_A}}{J}$$

wobei:

R_{ven}	=	postkapillärer Widerstand
P_{ven_E}	=	venöser Einflußdruck
P_{ven_A}	=	venöser Ausflußdruck
J	=	Stromstärke im venösen Abschnitt

Diese Beziehung gilt nur für konstante Blutviskosität. Ändert sich diese, so verhält sich der Widerstand nach dem Hagen-Poiseulle'schen Gesetz direkt proportional.

Der venöse Einflußdruck war aber nicht erfaßbar. Stattdessen wurde der mittlere Kapillardruck verwendet, so daß etwa die Hälfte des kapillären Widerstandes in die Berechnung einging: (vergl.(VI)).

$$R_{\text{ven}} = \frac{\bar{P}_{\text{hyd cap}} - P_{\text{ven}}}{J}$$

Da zur Berechnung des postkapillären Widerstandes der mittlere Kapillardruck unter isovolumetrischen Bedingungen verwendet wurde, mußten auch der venöse Einflußdruck und die (venöse) Stromstärke bei Nettofluß = 0 gemessen werden.

Eine andere Methode zur Berechnung des postkapillären Widerstandes geben PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) an: Zu jeder Stromstärke gibt es nur einen bestimmten venösen Ausflußdruck, bei dem der isovolumetrische Zustand gewährleistet ist. Die korrespondierenden Wertepaare ergeben im kartesischen Koordinatensystem eine Gerade (Abb.16). Die Steigung dieser Geraden ist ein Maß für den postkapillären Widerstand. Der postkapilläre Widerstand wird auf 100g Beingewicht bezogen in PRU (postcapillary resistance units, KJELLMER, 1964) angegeben. PRU = mmHg·min/ml·100g

Viskosität von Vollblut:

Die Strömung von Flüssigkeiten stellt man sich als gegenseitige Verschiebung von Flüssigkeitsschichten vor. Die tangential wirkende Kraft (Scherkraft oder Schubspannung) ist zur Überwindung der Viskosität (= innere Reibung) von Flüssigkeiten notwendig. Diese Kraft ist keine konstante Größe. Sie ist abhängig vom Geschwindigkeitsgradienten der Flüssigkeitsschichten, auch Schergrad genannt. Für die Viskosität gilt: (Newton'sches Gesetz)

$$\eta = \frac{\tau}{\delta}$$

wobei: η = Viskosität (dyn·sec/cm² = poise)

τ = Scherkraft (dyn/cm²)

δ = Schergrad = dv/dx (cm/sec·cm = sec⁻¹)

Bei gegebenem Hämatokrit nimmt die Blutviskosität mit zunehmender Gleitgeschwindigkeit ab. (CERNY, COOK, WALKER 1962). Die Blutviskosität wird deshalb mit entsprechendem Schergrad angegeben. Üblich ist die Benennung in centipoise = cp = 10⁻² poise.

Zur Bestimmung der Blutviskosität diente das Wells-Brookfield Microviskosimeter (Keilviskosimeter) mit dem Mooney-Ansatz. Bei bekanntem Schergrad wird die Scherkraft gemessen und daraus die Viskosität berechnet.

Verformbarkeit von Erythrocyten:

Die Versuchsanordnung ist in Abb.6 dargestellt:

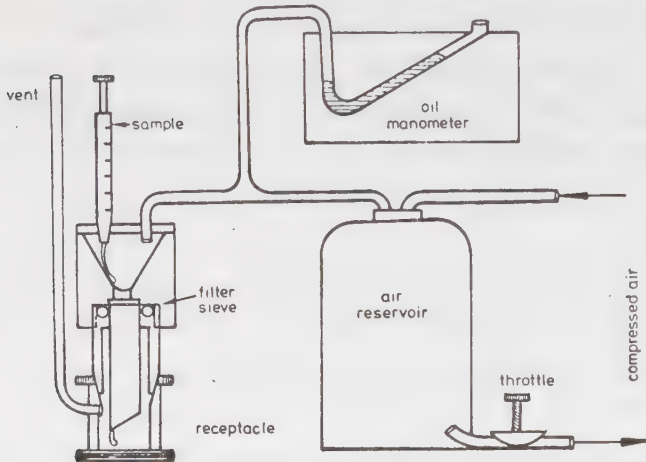


Abb.6

Versuchsanordnung zur Messung der Flußrate von Erythrocyten-Suspensionen. (nach SCHMID-SCHÖNBEIN et al., 1973)

Prinzip:

Der Kapillardurchmesser ist physiologischerweise kleiner als der Durchmesser runder Erythrocyten, so daß diese beim Durchtritt durch das Kapillarbett isochor verformt werden. In-vitro kann man diesen Vorgang mit Hilfe von Kunststoffiltern, deren Porengröße der der Kapillaren entspricht, nachahmen: Die Durchflußzeit von Erythrocyten-Suspensionen durch diese Filter ist ein Maß für die Erythrocyten-Verformbarkeit.

Die Filter (Durchmesser: 13 mm, mittlerer Porendurchmesser: 5 μ) waren mit einem Gummiring zwischen den beiden Teilen der Plexi-glasmeßkammer befestigt.

Der obere Teil der Meßkammer war mit einem Luftbehälter (50 lit.) verbunden. In diesem wurde ein Druck von ca. 50 mm H₂O aufrechterhalten, indem Zu- und Abstrom von Preßluft konstant gehalten wurden. Die Feineinstellung des Luftdruckes auf genau 50 mm H₂O (1 mm H₂O genau) erzielte man durch Veränderung der Eintauchtiefe eines an das System angeschlossenen Glasrohres in ein Wassergefäß. Im oberen Teil der Meßkammer befand sich auch eine Öffnung zum Einsetzen einer 1 ml-Spritze mit der Erythrocyten-Suspension. Am unteren Teil der Meßkammer war ein Auslaßventil angebracht. Sechs solcher Vorrichtungen standen nebeneinander in einem Wasserbad konstanter Temperatur (37°C). Das Blut wurde zentrifugiert (Christ-Ultrazentr.), das Plasma abgezogen und der buffy coat (= Leukocytenring zwischen Erythrocyten und Plasma) mittels einer Wasserstrahlpumpe abgesaugt. Die im Plasma evtl. verbliebenen Leukocyten, die die Messung empfindlich beeinflussen konnten, wurden mit Filtern (Porendurchmesser: 1,2 µ) entfernt.

Die Erythrocyten wurden durch Zugabe eines Gemisches von Plasma und Parpass-Lösung zu 10%-igen Suspensionen verdünnt (Parpass-Lösung ist eine isotone Lösung von NaCl und NaHPO₄ mit P_H = 7,4). Die 10%-igen Suspensionen gestatten eine bessere Beurteilung der Fließeigenschaften als Suspensionen mit physiologischem Hämatokrit, die sehr schlecht durch die Filter hindurch fließen. Die Flußzeit von jeweils 1 ml Erythrocyten-Suspension und erythrocytenfreiem Plasma/Parpass-Gemisch wurde genau gestoppt. Aus der Flußzeit und dem konstanten Volumen (1 ml) errechnete sich die Flußrate (ml/min). Der Quotient Flußrate d. Ery./Flußrate d. Lösungsmittels ergab die relative Flußrate. Bei konstanter Flußrate des Lösungsmittels gab die Änderung der relativen Flußrate Aufschluß über Änderungen der Erythrocytenverformbarkeit.

Der kolloidosmotische Druck von Vollblut wurde mit dem Hansen Osmometer (modifiziert nach Mandler) bestimmt, der Hämatokrit mit der Adams Autocrit-Zentrifuge.

Die Hämolyse wurde photometrisch (Cyan Met-Hb) beurteilt.

4. getestete Pharmaka:

a, Extrakt aus Roßkastaniensamen (Semen Hippocastani)

Inhaltsstoffe (HAGER):

Stärke, Öl Gerbstoffe, Farbstoffe und das Aesculussaponin Aescin.
Roßkastaniensamenextrakt ist im Handel als Venostasin^R erhältlich.

Hersteller: Fa. Klinge, München.

1 Ampulle Venostasin^R = 5 ml = 150 mg Trockensubstanz

Tropfen " 1 ml = 40 mg " "

1 Dragee " = 110 mg " " , zusätzlich
20 mg Aescin

b, Extrakt aus Roßkastanienblätter (Folia Hippocastani)

Inhaltsstoffe (HÖRHAMMER et al., 1959):

Oxycumaringlycoside (Aesculin, Fraxin, Scopolin)

Flavonglycoside (Quercitrin, Rutin, Kämpferol-3-arabinosid)

Roßkastanienblätterextrakt ist im Handel als Venoplant^R erhältlich.

Hersteller: Dr. Willmar Schwabe, Karlsruhe.

1 Ampulle Venoplant^R = 5 ml = 80 mg Flavone.

c, Aescin

Das aus Roßkastaniensamen isolierte Saponin Aescin ist ein saures
Triterpenglycosid (PATT u. WINKLER, 1960). Verwendet wurde reines
β-Aescin und zwar in Form des Präparates Reparil^R,

Hersteller: Dr. Madaus, Köln.

1. Wirkungen des Extraktes aus Roßkastaniensamen:

a) intravasale Applikation:

Der Ausflußdruck in der V. femor. war über die Versuchsdauer konstant auf 8 mmHg eingestellt.

Acht Tieren wurde der Extrakt i.v. (0,42 - 112 mg/kg) und teilweise auch in die A. femor. (0,84 - 6,3 mg/ 100 g Beingew.) infundiert oder injiziert. Bei i.v. Infusion konnten bei keinem Tier Wirkungen auf den arteriellen Systemdruck, Atmung und peripheren Widerstand beobachtet werden. Bei intraarterieller Gabe mit hoher Infusionsstärke (Δ 0,5 mg/kg min) und i.v. Injektionen wurde der arterielle Perfusionsdruck kurzfristig (ca. 1 Minute) vermindert. Gleiche Volumina isotoner Kochsalzlösung wirkten ebenso. 3,5 mg/kg i.v. änderten das Venenvolumen nicht. Es hatte im Mittel um 1,1% des Ausgangswertes zugenommen und blieb damit im Bereich der Streuung der Kontrollwerte ($S_D \pm 5\%$). Auch niedrigere Dosen (bis 0,4 mg/kg i.v.) oder höhere Dosen (bis 112 mg/kg i.v.) änderten das Venenvolumen nicht signifikant.

Da nun zufällig bei diesen Venendruckten keine Venenwirkung vorhanden sein könnte, prüfte ich die Wirkung von Roßkastanienextrakten bei verschiedenen Venendruckten. Das Fehlen jeglicher Wirkung auf die Venen ergaben auch die Druck-Volumen-Beziehungen:

An den selben 8 Tieren wurde untersucht, ob Extrakt aus Roßkastaniensamen die Druck-Volumen-Beziehungen der Venen beeinflußt. Dazu wurde das Venenvolumen bei verschiedenen venösen Ausflußdruckten vor und nach der i.v. Anwendung des Roßkastaniensamenextraktes bestimmt. Weder nach 3,5 mg/kg noch nach 10,6 mg/kg unterschieden sich die Venenvolumina bei den verschiedenen Ausflußdruckten von den Kontrollen (Abb.7).

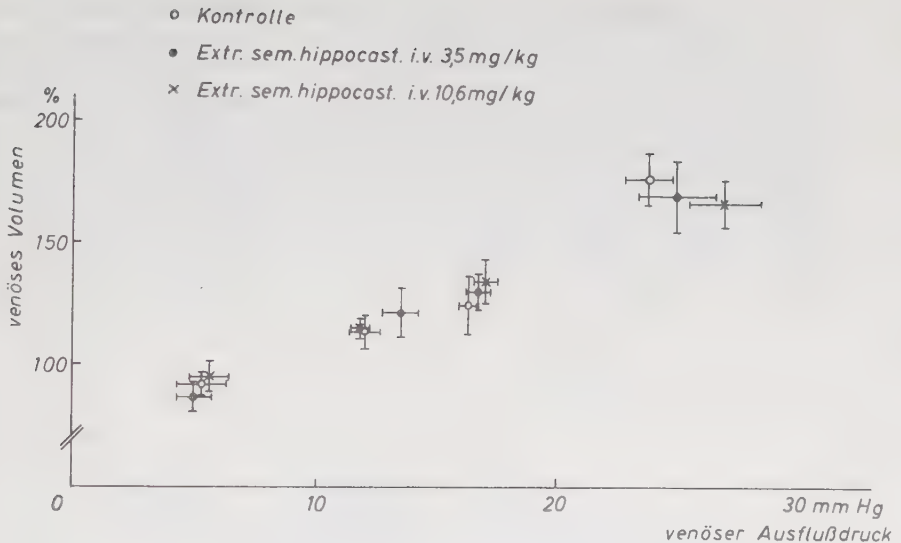


Abb. 7

Statische Druck-Volumen Beziehung vor und nach i.v. Applikation von Roßkastaniensamenextrakt bei 8 Tieren. Der Standarderror des venösen Ausflußdruckes ist waagrecht, der des venösen Volumens senkrecht aufgetragen. Das venöse Volumen ist in Prozent des Ausgangsvolumens bei 8 mmHg venösen Ausflußdruckes angegeben. Der Volumenelastizitätskoeffizient E' im Druckbereich zwischen 10 und 20 mmHg beträgt $28,4 \cdot 10^3 \text{ dyn} \cdot \text{cm}^{-5}$.

Ebensowenig wie die i.v. Gabe beeinflusste die Applikation in die A. femor. (0,84 - 6,3 mg/kg) den Venentonus.

b) orale Applikation

An einem Versuchstier wurde die Venenwirkung von Roßkastaniensamenextrakt nach oraler Gabe untersucht: Die narkotisierte, nüchterne Katze erhielt über eine Magensonde 118 mg/kg als Tropfen. Bei konstantem Venendruck von 10 mmHg änderte sich das Venenvolumen nach

30 und 60 Minuten nicht. Auch die Druck-Volumen-Beziehung nach 90 Minuten ließ keine Beeinflussung des Venentonus erkennen (Tab.1). Über die Magensonde wurden zerriebene, in Wasser gelöste Dragees verabreicht. Nach 8 Dragees (=520 mg/kg Roßkastanienextrakt + 90 mg/kg Aescin) änderte sich nach 30 und 60 Minuten das Venenvolumen nicht. Eine Venentonisierung nach 90 Minuten konnte nicht beobachtet werden (Tab.1).

P_{ven} (mmHg)	5,0	7,0	8,5	9,0	11,0	12,0	13,0
Vol_{ven} (ml)							
Kontrolle		0,43			0,55	0,6	0,6
118mg/kg (Tr.)	0,35			0,53	0,57		0,59
520mg/kg (Dr.) +90 " Aesc.	0,35	0,45	0,43	0,55		0,58	0,6

Tab. 1

Druck-Volumen-Beziehung der Extremitätenvenen vor und nach verschiedenen Applikationen von Roßkastanienextrakt an einem Tier. Die Messungen wurden jeweils 90 Minuten nach oraler Gabe durchgeführt.

2. Wirkungen des Extraktes aus Roßkastanienblättern:

Die Untersuchungen mit Roßkastanienblätterextrakt brachten die gleichen Ergebnisse. 47 mg/kg i.v. beeinflussten weder Blutdruck noch Atmung und Widerstandgefäße. Auch die Venen reagierten nicht: 5 Minuten nach 47 mg/kg i.v. war das Venenvolumen bei konstantem Venendruck von 7 mmHg unverändert geblieben. Auch die Druck-Volumen-Beziehung, eine Stunde nach der Injektion, ließ keine Änderung des Venentonus erkennen (Tab.2).

P _{ven} (mmHg)	4,0	5,5	7,0	9,0	10,5	11,0	12,0	13,0
Vol _{ven} (ml)								
Kontrolle			0,43		0,55		0,6	0,6
47 mg/kg i.v.	0,3	0,4	0,43	0,53		0,57		0,59

Tab. 2

Druck-Volumen-Beziehung der Extremitätenvenen vor und eine Stunde nach 47 mg/kg i.v. Roßkastanienblätterextrakt an einem Tier.

3. Wirkungen des Aescins:

a) Toxizität

Bei 15 von 37 mit Chloralose narkotisierten Versuchstieren trat nach verschiedenen Dosen Aescin Atemstillstand ein (Abb.8).

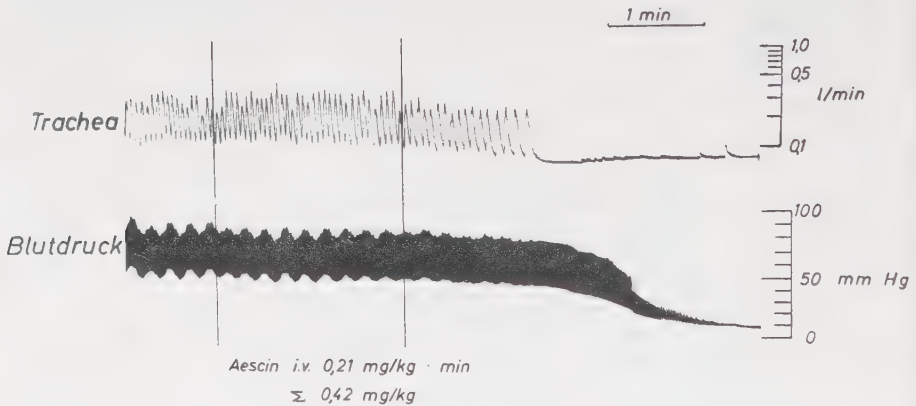


Abb.8

Atemstillstand und Blutdruckabfall nach Aescin

Die Versuche wurden nicht zum Studium der Letaldosis durchgeführt.

Aescin wurde daher wechselweise i.a. und i.v. infundiert. Auffal-

lend war die enorme Schwankung der Letaldosis von Tier zu Tier:

Kumulative Dosen (angegeben in mg/kg)

0,10 0,102 0,24 0,40 0,46 0,55 0,90

0,90 1,18 1,50 1,63 2,22 2,40 3,75 13,20

Bei den Versuchstieren mit den Dosen 0,10 und 1,5 mg/kg wirkte bereits die erste Infusion (i.v.) tödlich. Den anderen Tieren wurde Aescin in 3 - 6 Teildosen verabreicht.

Im Anschluß an eine vorübergehende künstliche Beatmung (ca. 1/2 Std.) setzte bei 8 von 15 Katzen die spontane Atmung wieder ein. Bei den anderen Tieren war der Atemstillstand irreversibel;

dennoch überlebten sie bei künstlicher Beatmung den Versuchsverlauf (einige Stunden). Trat Atemstillstand ein, so fiel gleichzeitig der Blutdruck ab. Wurde am unbehandelten, narkotisierten Tier die Trachea abgeklemmt ("Kontrolle"), stieg der Blutdruck für 1 - 2 Minuten um etwa 50% des Ausgangswertes an. Danach fiel der Blutdruck stetig ab.

Da dieser toxische Effekt auf das Atemzentrum der Katze in der Literatur nicht beschrieben war, bestand möglicherweise eine Beziehung zur Chloralosenarkose. Deshalb prüfte ich die Wirkung einer mittleren Aescindosis von $1,7 \pm 0,2$ mg/kg i.v. an sechs kurzfristig mit Äther betäubten Katzen: Es traten keine akuten Veränderungen auf. Eines dieser Tiere starb nach zwei Tagen, die anderen blieben während der Beobachtungszeit von 15 Tagen unauffällig. Bei Kontrolltieren betrug die Letalität im gleichen Zeitraum ca. 15%.

b) Blutdruck:

Der Blutdruck blieb nach Aescin i.a. (0,01 - 1,4 mg/kg) und i.v. (0,045 - 1,0 mg/kg) Infusionen unverändert. Bei raschen i.v. Injektionen (0,3 - 1,6 mg/kg) stieg der Blutdruck initial für ca. 20 sec. über den Ausgangswert an (20 - 40 %) und fiel dann rund 40 sec. lang unter den Ausgangswert ab (30 - 50 %). Die Stärke des Druckanstiegs und - abfalls nahm mit der Dosis zu (Abb.9). Kontrollen mit gleichen Volumina isotoner Kochsalzlösung zeigten nur den initialen Druckanstieg.

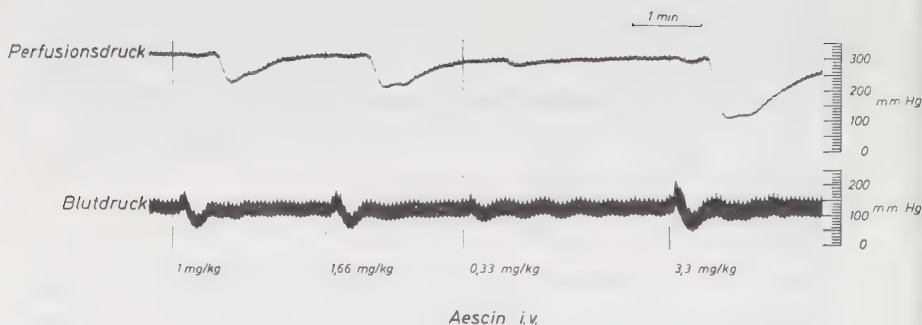


Abb.9

Die Wirkung von Aescin auf den Blutdruck bei raschen i.v. Injektionen

c) Gefäßwiderstand der hinteren Katzenextremität:

Die Änderung des Perfusionsdruckes während intraarterieller Infusion hing von der Infusionsstärke (bzw. Blutkonzentration) ab. Mehr als 1,0 mg/100g Beingew. · min i.a. erhöhten den Widerstand um ca. 100%. Weniger als 1,0 mg/100g Beingew. · min i.a. beeinflussten die Widerstandsgefäße uncharakteristisch: Der Perfusionsdruck stieg oder fiel (Abb.13). Seltener verlief er biphasisch (Abb.10) oder änderte sich nicht.

Intraarterielle Infusionen isotoner Kochsalzlösungen gleicher Infusionsstärke (0,05 ml/min) führten nur zu einer kurzzeitigen (bis 1 Min.) Abnahme des peripheren Widerstandes. Die Zusammenfassung ergibt Tab.3: Die Wirkung von Aescin auf den Gefäßwiderstand während einer intraarteriellen Infusion (0,01 - 1,0 mg/kg·min) war in ihrer Qualität nicht voraussagbar ($p > 0,4$).

Anflutungs-dosis (mg/kg.min)	0,01 - 0,1	0,11 - 1,00
Wirkung: (Δ %)	$\bar{x}$	$\bar{x}$
Abnahme	- 32,46 (n=26)	- 50,84 (n=22)
Zunahme	+ 119,43 (n= 3)	+ 41,80 (n= 5)
biphasisch	- 26,65 (n= 4) + 94,30	- 47,48 (n=17) + 75,88
keine Reaktion	0,0 (n= 9)	0,0 (n= 2)
Summe	- 2,75 (n=42) ($S_E = 7,6$; p 0,4)	- 3,73 (n=46) ($S_E = 9,06$; p 0,4)

Tab. 3

Die Änderung des Perfusionsdruckes während verschieden starker intraarterieller Aescin-Infusionen. $\bar{x}$ = Mittelwert der Wirkungen in Δ % vom Ausgangswert vor der Infusion (- = Abnahme; + = Zunahme) n = Anzahl der Infusionen

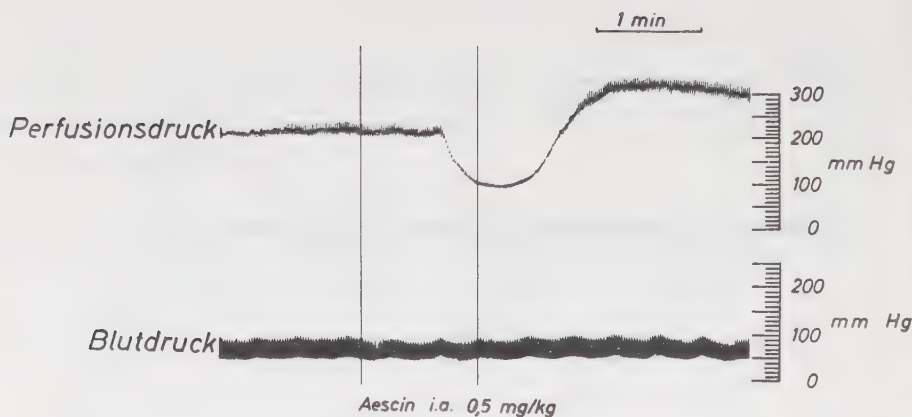


Abb.10

Gefäßwiderstand der hinteren Katzenextremität:
biphasische Reaktion.

Dagegen stieg der Widerstand nach Infusionsende in allen Versuchen mit einer Gesamtdosis von 0,14 - 1,01 mg/100g Aescin i.a. über den Ausgangswert an (Abb.11). Der Anstieg des Perfusionsdruckes 5 Min. nach Infusionsende unterschied sich signifikant von den Kontrollen. Im Intervall zwischen 5 und 15 Minuten stieg der periphere Widerstand weiter an. Nach 25 Minuten konnte er im Dosisbereich von 0,14 - 0,55 mg/kg i.a. nicht mehr eindeutig von den Kontrollen abgegrenzt werden, teils weil er im Mittel etwas fiel, teils weil er bei den Kontrolltieren stieg.

Insgesamt 20 intravenöse Infusionen an 12 Tieren (0,045 - 1,0 mg/kg) änderten weder während noch nach der Infusion den Perfusionsdruck.

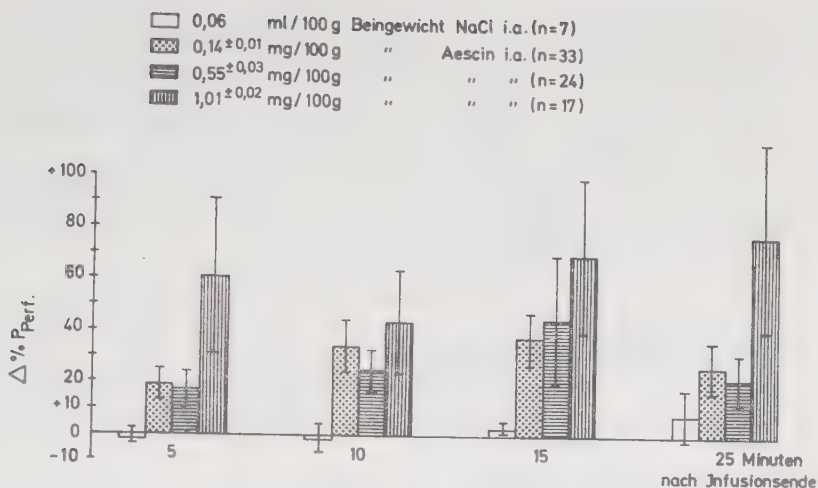


Abb. 11

Anstieg des peripheren Widerstandes nach Ende intraarterieller Infusionen. Angegeben ist die Änderung des Perfusionsdruckes in $\Delta\%$ vom Ausgangswert vor der Infusion. Die Dosis in mg/100g Beingewicht entspricht der Dosisangabe in mg/kg Körpergewicht, ausgehend davon, daß das Beingewicht 1/10 des Körpergewichts beträgt.

blutfreie Perfusion:

Der linke Hinterlauf zweier Tiere wurde mit Makrodex^R perfundiert. Etwa 10 Minuten nach Austauschbeginn war die aus den Venen kommende Flüssigkeit farblos. Einige Minuten, nachdem A. und V. femor. kurzgeschlossen waren, färbte sich die Perfusionsflüssigkeit wieder rot. Wurde diese Flüssigkeit nochmals ausgetauscht, so blieb sie während des weiteren Versuches ungefärbt. Während die Perfusion von Blut mit einer Stromstärke von 1 - 2 ml/min·100g einen Perfusionsdruck von 100 - 150 mmHg erzeugte, war der Perfusionsdruck (Ausgangswert) bei gleicher Stromstärke und isovolumetrischen Venendruck von 8 - 10 mmHg sehr niedrig: ca. 40 mmHg

Die jeweils erste Aescin-Infusion (0,4 bzw. 0,6 mg/100g i.a.) erhöhte den Perfusionsdruck erheblich: 5 Minuten nach Infusionsende war er um ca. 200% angestiegen und blieb dann erhöht. Während und nach der folgenden Aescin-Infusionen gleicher Dosis stieg der Perfusionsdruck nicht mehr so stark. 5 Minuten nach Infusionsende war er nur noch um 30 - 50% angestiegen.

d) intraarterielles Volumen:

Bei getrennten Bestimmungen von intraarteriellem und intravenösem Blutvolumen ergaben sich für die arteriellen Volumina bei verschiedenen Perfusionsdrucken folgende Werte (Tab.4)

Bei Perfusionsdrucken von ca. 130 mmHg nahm das intraarterielle Blutvolumen im Mittel 15,4% des gesamten intravasalen Volumens ein. Aescin änderte das Arterienvolumen nicht.

Kontrolle			Aescin $0,18 \pm 0,02$ mg/100g Beingew. i.a.		
n	P _{Perf} (mmHg)	Vol _{art} (ml)	n	P _{Perf} (mmHg)	Vol _{art} (ml)
19	$64,8 \pm 3,9$	$0,11 \pm 0,006$	21	$66,7 \pm 1,3$	$0,09 \pm 0,006$
10	$115,5 \pm 11,7$	$0,13 \pm 0,012$	7	$108,6 \pm 10,7$	$0,06 \pm 0,01$
10	$174,0 \pm 10,5$	$0,15 \pm 0,011$	5	$178,0 \pm 7,3$	$0,12 \pm 0,009$
10	$228,5 \pm 20,3$	$0,21 \pm 0,005$			
6	$280,0 \pm 4,5$	$0,30 \pm 0,031$			

Tab. 4

Druck-Volumen-Beziehung der Extremitätenarterien vor und 5 Minuten nach $0,18$ mg/100g Beingew. i.a. . Der Perfusionsdruck wurde durch Änderungen des venösen Ausflußdruckes erhöht.

e) Venentonus :

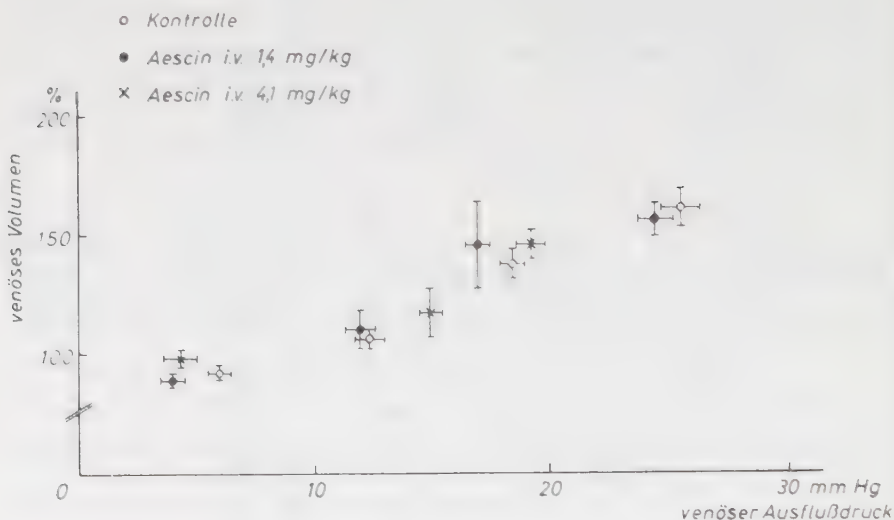


Abb. 12

Statische Druck-Volumen-Beziehung vor und nach i.v. Applikation von Aescin bei 6 Tieren.

Weder bei intraarterieller noch bei intravenöser Anwendung beeinflusste Aescin den Venentonus signifikant. Bei 9 Tieren wurden 0,01 - 1,0 mg/kg.min (Gesamtdosis: 0,14 - 1,01 mg/kg) i.a.gegeben. Bei einer mittleren Dosis von 0,25 mg/kg i.a. blieb das intravasale Volumen bei einem venösen Ausflußdruck von 9 mmHg mit einer Zunahme von 1,4 % im Streubereich der Kontrollen. Aescin änderte also den kontraktilen Tonus nicht.

Bei 6 Tieren wurden Druck-Volumen-Beziehungen vor und nach Aescin i.v. (1,4 und 4,1 mg/kg) untersucht. Die in Abb.12 dargestellten Ergebnisse zeigen, daß Aescin die Dehnbarkeit der Venen nicht änderte.

f) kapilläre Filtrationsrate (CFR) :

Während 24 von 29 der intraarteriellen Erstinfusionen $0,03 - 0,28 \text{ mg/min} \cdot 100\text{g Beingewicht}$, (Tab.5) nahm das Extremitätenvolumen mit der dritten bis vierten Infusionsminute zu (Abb.13). In 19 von 24 Versuchen ließ sich mit einer Zweitinfusion gleicher Dosis und gleicher Infusionsstärke die ödematöse Wirkung verstärken. Bei den restlichen 5 Tieren blieb die Nettofiltration durch die zweite Applikation dagegen unverändert. An 2 Tieren wirkte Aescin auch nach wiederholter Gabe nicht ödematös. Insgesamt kam es in 46 von 58 Infusionen an 29 Tieren bei Dosen über $0,053 \text{ mg/100g Beingew. i.a.}$ zu der in Tab.5 angegebenen Zunahme der CFR. Auffallend war, daß bei höheren Infusionsstärken der Effekt nicht früher eintrat, zu einem Zeitpunkt, an dem die zur ödematösen Wirkung notwendige Gesamtdosis niedriger Infusionsstärken schon erreicht war.

Unter $0,03 \text{ mg/min} \cdot 100\text{g Beingew. i.a.}$ änderte sich der Nettofluß auch nach 10 Minuten Infusionsdauer nicht. Während 20 intravenöser Infusionen an 12 Tieren ($0,056 \pm 0,012 \text{ mg/min} \cdot \text{kg}$, Gesamtdosis bis Infusionsende: $0,33 \pm 0,03 \text{ mg/kg}$), stieg lediglich bei 5 nach ca. 4 Minuten das Extremitätenvolumen an. Der Mittelwert dieser 5 CFR-Änderungen lag mit $0,041 \pm 0,01 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ unter dem Mittelwert der kapillären Filtrationsraten nach intraarteriellen Aescin-Infusionen von $0,067 \text{ mg/100g Beingewicht}$.

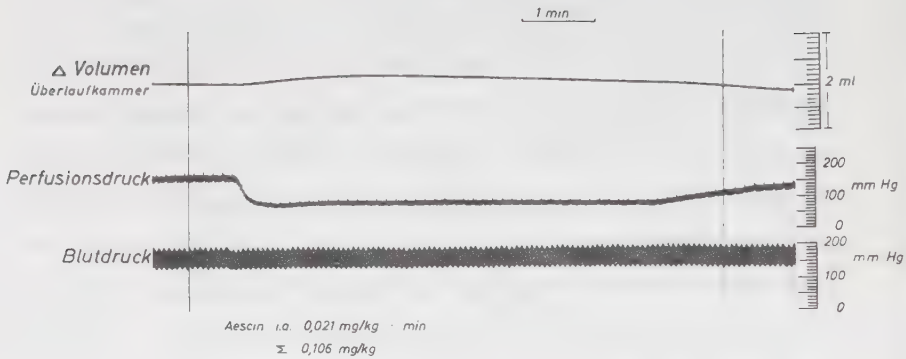


Abb.13

Originalregistrierung einer intraarteriellen Infusion von Aescin. Ab der dritten Infusionsminute ist der venöse Rückstrom geringer als der arterielle Zufluß (Abfall des Blutvolumens in der Überlaufkammer).

Während 2 intravenöser Infusionen an 2 Tieren mit höherer Infusionsstärke (0,2 mg/min · kg) kam es nach 4 Minuten (entsprechend 0,8 mg/kg) zu einer deutlichen Zunahme des Extremitätenvolumens von 0,1 ml/min (Abb.14).

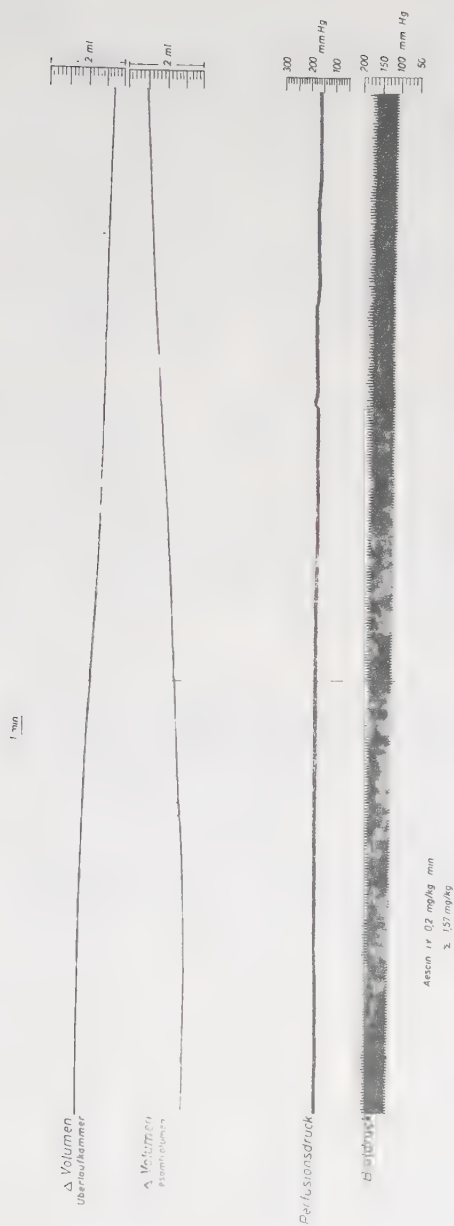


Abb 14

Originalregistrierung einer intravenösen Infusion von Aescin. Ab der vierten Infusions-
minute nahm das Extremitätenvolumen zu, bzw. das Blutvolumen in der Überlaufkammer ab.

Infusionsstärke (mg/min 100g B.G.i.a.)	Wirkungseintritt (sec)	Dosis bis Wirkungseintritt (mg/100g B.G. i.a.)	CFR Erstinfusion (ml/min 100g B.G.)	Zweitinfusion (ml/min 100g B.G.)
0,03 ± 0,008	170 ± 21	0,067 ± 0,012	0,053 ± 0,01 (n=12)	0,108 ± 0,020 (n=12)
0,10 ± 0,013	220 ± 28	0,290 ± 0,038	0,080 ± 0,03 (n=10)	0,173 ± 0,025 (n=10)
0,28 ± 0,030	193 ± 34	0,700 ± 0,150	0,090 ± 0,008 (n=7)	0,205 ± 0,022 (n=7)

Tab. 5

Die Wirkung von Aescin i.a. auf die kapilläre Filtrationsrate (CFR) bei Erst- und Zweitinfusionen gleicher Infusionsstärken. Angegeben sind jeweils Mittelwert und Standard-Error. Die methodisch bedingte Zeitdifferenz zwischen Infusionsbeginn und Reaktionsbeginn ist in den Zeitangaben berücksichtigt.

Stauungsödem:

Bei einem Tier wurde der venöse Ausflußdruck vom isovolumetrischen Zustand aus um 10 mmHg erhöht. Die kapilläre Filtrationsrate ($0,03 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$) blieb während der Stauzeit von 30 Minuten konstant. Unter Aescin ($0,026 \text{ mg/min} \cdot 100\text{g i.a.}$, Gesamtdosis $0,21 \text{ mg/100g Beingew. i.a.}$) nahm die CFR um rund 60% zu ($0,048 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$). Sie änderte sich bis 10 Min. nach Infusionsende nicht (dann wurde der Versuch abgebrochen).

blutfreie Perfusion:

Auch bei blutfreier Perfusion wirkte Aescin ödematös:

$0,53 \pm 0,1 \text{ mg/100g Aescin i.a.}$ führten zu einer Nettofiltration von $0,28 \pm 0,04 \text{ ml/min} \cdot 100\text{g}$ (Erstinfusionen an 2 Tieren). Die wiederholte Gabe der gleichen Dosen änderte die kapilläre Filtrationsrate nicht mehr.

g) kapillärer Filtrationskoeffizient (CFC) :

Der CFC lag bei 24 Tieren zwischen $0,0178$ und $0,212 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{mmHg} \cdot 100\text{g})$. In 7 Versuchen mit einer mittleren Aescin-Dosis von $0,18 \pm 0,03 \text{ mg/100g Beingew. i.a.}$ blieb der CFC innerhalb der Kontrollwerte ($\pm 20\%$). In drei Versuchen mit höheren Aescin-Dosen ($2,7 \pm 0,9 \text{ mg/100g Beingew. i.a.}$) nahm der CFC um etwa 100% zu (Abb.15).

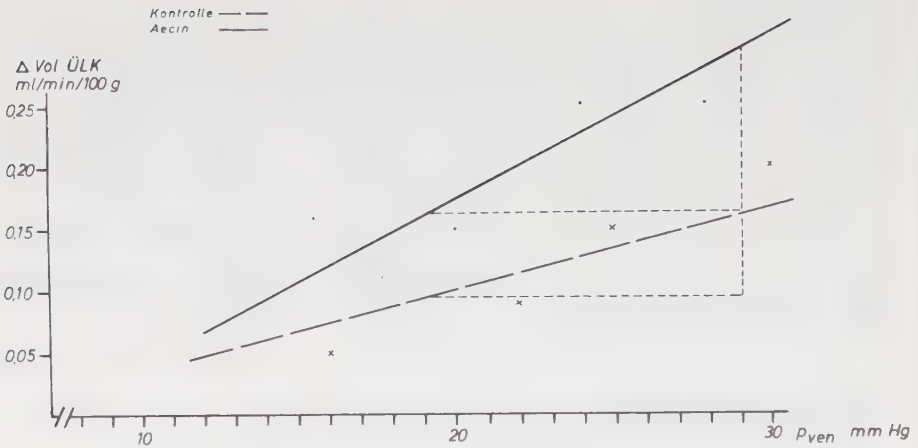


Abb. 15

Der CFC (=Steigung der Geraden) eines Tieres vor und nach 1,8 mg/100g Beingew. Aescin i.a. .

Nach intravenöser Applikation (11 Tiere, $0,22 \pm 0,04$ mg/kg) war der CFC unverändert.

h) postkapillärer Widerstand:

Der postkapilläre Widerstand blieb in 6 Versuchen nach 0,1 - 1,5 mg/100g Beingew. i.a. konstant: $2,35 \pm 0,15$ PRU ($= \text{mmHg min/ml} \cdot 100\text{g}$). Die Steigung der Geraden $P_{\text{ven,iso}} = f(J)$ war nicht signifikant verändert (Abb.16).

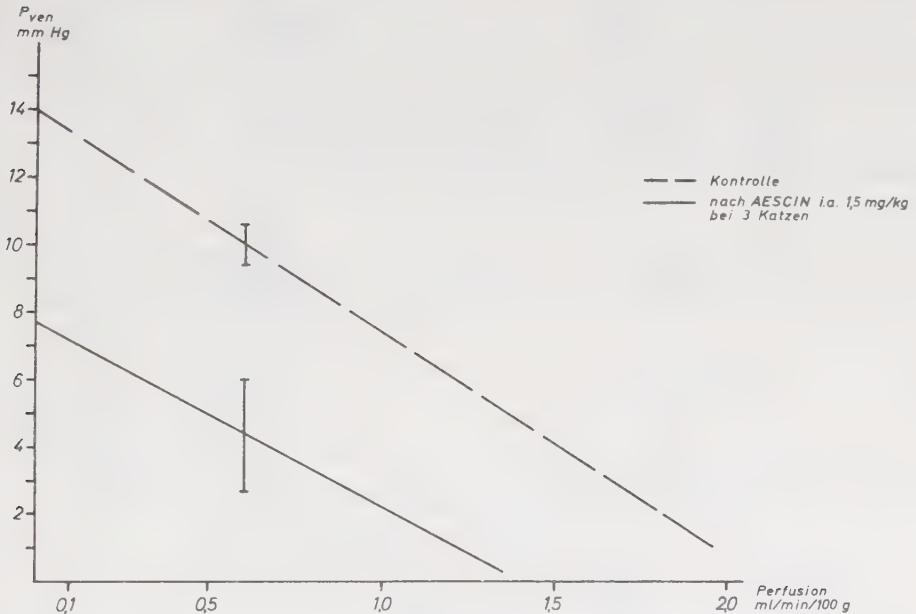


Abb.16

Der postkapilläre Widerstand (=Steigung der Geraden) vor und 10 Minuten nach 1,5 mg Aescin/100g Beingew. i.a.

i) isovolumetrischer Kapillardruck:

Kontrollwerte:

Der Mittelwert der Zero-flow-Drucke, gemessen innerhalb der ersten Stunde nach Versuchsbeginn, lag bei $16,6 \pm 0,54$ mmHg ($n=44$). Während der Versuchsdauer (3-4 Stunden) fiel er ab (Tab.6):

Δt (min) nach erster Kontrollmessung	$\Delta P_{z.fl.}$ (mmHg) Kontrolle	$\Delta P_{z.fl.}$ (mmHg) Aescin i.v. $0,26 \pm 0,03$ mg/kg	$\Delta P_{z.fl.}$ (mmHg) Aescin i.a. $0,80 \pm 0,13$ mg/100g
11 - 20	$-0,54 \pm 0,21$ (n=12)	$-0,57 \pm 0,16$ (n=7)	$-5,00 \pm 0,47$ (n=5)
21 - 30	$-0,34 \pm 0,17$ (n=12)		
31 - 40	$-1,75 \pm 0,32$ (n=20)		
41 - 50	$-1,70 \pm 0,73$ (n=4)		
51 - 60	$-1,14 \pm 0,31$ (n=14)		
61 - 70	$-4,60 \pm 1,70$ (n=5)		
71 - 80	$-5,23 \pm 0,92$ (n=9)		

Tab. 6

Die Abnahme des isovolumetrischen Kapillardruckes in Abhängigkeit von der Zeit und der Aescin-Dosis. Ausgangswert: $16,6 \pm 0,54$ mmHg (n=44).

Die Regressionsgerade mit einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,62$ lautet:

$$\Delta P_{Z.fl.} = 0,13 - 0,02 \cdot \Delta t$$

wobei

$$\Delta P_{Z.fl.} = \text{Abnahme des Zero-flow-Druckes}$$

$$\Delta t = t_0 - t_x = \text{Zeitdifferenz zwischen Kontrollmessungen innerhalb der ersten Stunde nach Versuchsbeginn (} t_0 \text{) und Messung zum Zeitpunkt } t_x \text{ während des Versuches.}$$

Setzt man den Mittelwert der Zero-flow-Drucke zum Zeitpunkt t_0 in diese Gleichung ein, so folgt:

$$P_{Z.fl.x} = 16,7 - 0,02 t_x$$

wobei:

$$P_{Z.fl.x} = \text{Zero-flow-Druck zum beliebigen Zeitpunkt } t_x \text{ nach Versuchsbeginn.}$$

Der Zero-flow-Druck 30 Minuten nach 0,26 mg/kg Aescin i.v. unterschied sich nicht von den Kontrollwerten zu diesem Zeitpunkt (Tab.6). 0,80 mg/100g Beingew. i.a. bewirkten eine signifikante Abnahme (Tab.7). Kontrollwerte dieser Höhe wurden erst nach 3 - 4 Stunden gemessen.

k) Hkt und KOD in-vivo

Hämatokrit ($n=33$) und kolloidosmotischer Druck ($n=26$) des Blutes in der A. u. V. femoralis unterschieden sich 10 Minuten nach 0,12 - 1,02 mg/100g i.a. und 0,1 - 1,0 mg/kg i.v. nicht von den Kontrollen. ($38,5 \pm 0,33\%$ bzw. $21,1 \pm 1,3$ mmHg).

Kontrolle	Aescin (mg/ml)								Schergad (sec ⁻¹)
	0,005	0,010	0,020	0,040	0,080	0,160			
6,44 ± 1,10	4,30 ± 0,29	5,95 ± 0,07	7,65 ± 0,08	6,3 ± 0,09	11,4 ± 0,29	38,65 ± 0,55			7,86
5,98 ± 0,89	4,40 ± 0,09	6,85 ± 0,35	5,90 ± 0,09	5,8 ± 0,39	8,2 ± 0,19	27,55 ± 0,95			15,73
5,12 ± 0,52	4,80 ± 0,04	5,35 ± 0,15	4,85 ± 0,15	3,7 ± 0,07	5,8 ± 0,07	18,25 ± 0,08			39,32
4,68 ± 0,45	3,60 ± 0,09	5,50 ± 0,29	3,30 ± 0,19	3,8 ± 0,19	6,1 ± 0,15	12,30 ± 0,90			78,63
29	8	8	8	8	8	8			

Tab. 7

Der Einfluß von Aescin auf die Viskosität von Katzenblut zweier Tiere.

Hkt = 38%; Einwirkzeit: 10 Minuten.

1) Fließeigenschaften von Katzen- u. Menschenblut in-vitro

Viskosität von Katzenblut:

0,005 - 0,04 mg/ml Aescin (Einwirkzeit: 10 Minuten) änderten die Viskosität von Katzenblut nicht (Tab.7). Bei 0,08 mg/ml nahm die Viskosität zu und war bei 0,16 mg/ml deutlich erhöht.

relative Flußrate von Katzenerythrocyten:

Die rel. Flußrate von Katzenerythrocyten (10% Erys, 60% Plasma, 30% Parpass, Einwirkzeit: 10 Minuten) war nach 0,02 - 0,06 mg/ml Aescin mit $0,85 \pm 0,12$ ($n=14$) nicht von den Kontrollen ($0,86 \pm 0,11$, $n=5$) verschieden. Bei 0,08 mg/ml nahm die rel. Flußrate ab $0,36 \pm 0,07$ ($n=5$).

relative Flußrate von Menschenerythrocyten :

Zur Messung der Wirkung von Aescin auf die rel. Flußrate von Menschenerythrocyten wurde das Blut entweder nach 30 Minuten Aescin-Einwirkzeit auf Hkt = 10% verdünnt (Kurve 1a , Abb. 17, $n = 44$) oder erst nach der Verdünnung auf Hkt = 10% mit Aescin versetzt (Kurven 1b, 2 u. 3 in Abb. 17). Bei Kurve 1b ($n = 37$) beträgt der Plasmaanteil 55%. Bei Kurve 2 ($n = 37$) ist im Gemisch 18%- und bei Kurve 3 ($n = 89$) 12% Plasmaeiweiß enthalten. Offensichtlich besteht eine Abhängigkeit der rel. Flußrate von der Aescin-Konzentration:

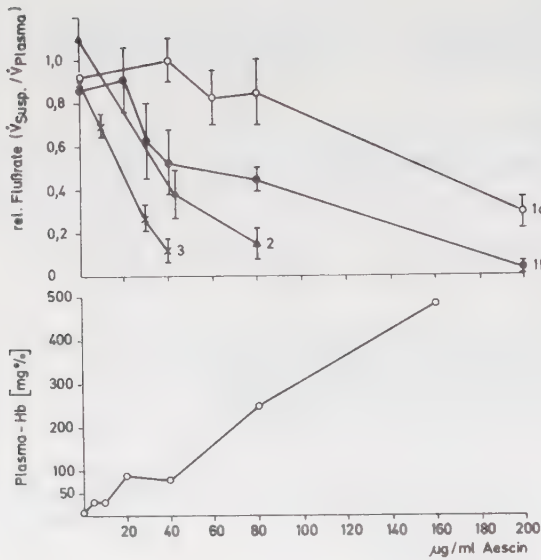


Abb. 17

oben: relative Flußraten verdünnten Menschenblutes (Hkt = 10%) bei steigenden Aescin-Konzentrationen und unterschiedlichem Plasma-Parpass-Verhältnis. (Erklärung von 1a, 1b, 2, 3, siehe Text).
unten: hämolysierende Wirkung steigender Aescin-Konzentrationen auf Menschen-Vollblut. Messung jeweils nach 30 Minuten.

Vergleicht man die rel. Flußraten der Kurven 1b, 2 und 3 bei gleicher Aescin-Konzentration (z.B. 80 $\mu\text{g/ml}$), so sieht man, daß der Einfluß auf die Erythrocytenverformbarkeit nicht nur von der Aescin-Konzentration, sondern auch vom Anteil des Plasma-eiweißes abhängt: Eine Verminderung des Plasmaanteiles bewirkt - bei gleicher Aescin-Konzentration - eine Abnahme der Erythrocytenverformbarkeit. Auch die Anzahl der Erythrocyten beeinflusst bei konstantem Plasmaanteil die Wirkung von Aescin: Je mehr Erythrocyten anwesend sind (1a), desto geringer der Effekt auf die Erythrocytenverformbarkeit - und umgekehrt (1b).

Die Flußrate des Lösungsmittels (Plasma-Parpass-Gemisch) blieb im Dosisbereich von Abb.17 konstant, so daß Änderungen der rel. Flußraten einer Änderung der Flußraten von Erythrocyten entsprachen. Bei der Untersuchung der hämolysierenden Wirkung von Aescin ließ sich diese bei Menschen-Vollblut ab 5 $\mu\text{g/ml}$ nachweisen.

Hkt und KOD von Menschenblut:

Hämatokrit und kolloidosmotischer Druck von Menschenblut in-vitro waren nach 1 - 160 $\mu\text{g/ml}$ Aescin (30 Min. Einwirkzeit) konstant geblieben. Die Zusammenfassung ergibt Tabelle 8:

Aescin-Konzentration ($\mu\text{g/ml}$)	Hämatokrit		KOD	
	n	$\bar{x} \pm S_E$	n	$\bar{x} \pm S_E$
Kontrolle	13	$40,15 \pm 1,43$	5	$20,05 \pm 0,85$
1	6	$39,83 \pm 1,43$	2	$20,25 \pm 0,25$
2	6	$40,00 \pm 0,44$	2	$20,00 \pm 2,00$
4	11	$41,27 \pm 0,91$	2	$18,75 \pm 1,75$
8	11	$41,54 \pm 0,78$	2	$20,75 \pm 0,75$
16	11	$41,81 \pm 1,07$	2	$18,75 \pm 1,24$
32	6	$39,83 \pm 0,56$	2	$21,00 \pm 0,49$
40	5	$40,20 \pm 1,11$		-----
60	4	$39,75 \pm 1,47$	2	$18,75 \pm 2,75$
80	5	$38,80 \pm 1,19$	2	$18,90 \pm 2,25$
120	3	$39,15 \pm 0,69$	1	17,0
160	5	$38,60 \pm 1,51$	1	19,5

Tab.8

Hkt und KOD von Menschenblut in-vitro bei steigenden Aescin-Konzentrationen. Die Werte wurden nach 30 Minuten Einwirkzeit bestimmt. Die sind durch den Zusatz von Aescin in Kochsalz (0,16 ml auf 1 ml Blut) leicht erniedrigt.

DISKUSSION

1. Methode

Wie Abb. 11 zeigt, stieg der Perfusionsdruck während des Versuchsverlaufs kontinuierlich an (unveränderte Perfusionsstärke vorausgesetzt). Dieser Anstieg, den auch andere Autoren am Hinterlauf von chloralosenarkotisierten Katzen beobachteten (PEIPER und OHNHAUS, 1965), hat mehrere Ursachen: Abkühlung des arteriellen Blutes (extrakorporale Strecken !) führt über Freisetzung von Katecholaminen zu einem Anstieg des peripheren Widerstandes (ABDEL-SAYED, ABOUD u. CALVELL, 1970). Auch eine erhöhte Blutviskosität mag bei Temperaturen unter 25°C eine Rolle spielen (SCHMID-SCHÖNBEIN, WEISS u. LUDWIG, 1973). Unter Verwendung eines Plastikzeltes mit konstanter Umgebungstemperatur für die Katzen (ca. 30°C) stieg der Perfusionsdruck in unseren Versuchen weniger stark an. Worauf dieser bleibende Anstieg zurückzuführen ist, ist im einzelnen unbekannt. Möglicherweise handelt es sich um Gefäßreaktionen oder um eine Verschlechterung der Fließeigenschaften des Blutes, in Zusammenhang mit den von den Rollenpumpen hämolyseierten Erythrocyten.

Der niedrige Perfusionsdruck bei blutfreier Perfusion ist vielleicht auf eine maximale Dilatation der Widerstandsgefäße, bedingt durch den Sauerstoffmangel (Fehlen der Sauerstoffträger), zurückzuführen. Auch die im Vergleich zu Blut niedrigere Viskosität der Perfusionsflüssigkeit mag den geringen Widerstand erklären.

Nachdem die Extremität einige Minuten mit Makrodex perfundiert wurde, färbte sich dieses rot. Da der Kollateralkreislauf unterbunden war, stammten die Erythrocyten aus der Extremität.

CHAMBERS und ZWEIFACH (1944) sahen in ihren mikroskopischen Studien, daß nicht alle Kapillaren gleichzeitig durchströmt werden. Während in einigen Kapillaren die Durchblutung zurückgeht, nimmt sie in anderen Kapillaren zu. Dieser periodische Fluß wird durch die rhythmische Aktivität der praekapillären Sphinkteren bestimmt (JOHNSON u. WAYLAND, 1967). Ein metabolischer Rückkopplungs-Mechanismus steuert den Tonus der praekapillären Sphinkteren (GUYTON et al., 1964). Die Färbung der Dextran-Lösung kam vermutlich durch das Einströmen von Erythrocyten aus zuvor "stillgelegten" Kapillaren zustande. Wurden auch diese Erythrocyten entfernt (wiederholter Austausch), so blieb die Dextran-Lösung klar. Der Anteil des mobilisierbaren arteriellen Blutes am gesamten Blutvolumen der Extremität beträgt in Mittel 15,4%. Andere Autoren geben den Anteil des arteriellen Volumens am gesamten Blutvolumen für den Menschen mit 15,8% (MALL, 1888), für den Hund mit 18% (GREEN, 1950) an. Die gute Übereinstimmung der Werte weist darauf hin, daß die Verteilung des Blutvolumens bei vielen Spezies ähnlich ist.

kapillärer Filtrationskoeffizient

Der CFC verhält sich proportional zur Fläche, die der Filtration zur Verfügung steht. Unter Annahme eines Porenmodells (RENKIN und PAPPENHEIMER, 1957) ist die Filtrationsfläche abhängig von der Anzahl der Poren (=Anzahl der perfundierten Kapillaren) und der Porendichte bzw. -größe (Wasserpermeabilität der Kapillarswand). Bei der Bestimmung des CFC's wird die Erhöhung des venösen Ausflußdruckes mit einem Anstieg der kapillären Filtrationsrate beantwortet. Hierbei stellt sich die Frage, ob und inwieweit evtl. vorhandene "venoarterielle Reaktionen", (FOLKOW u. ÜBERG, 1961;

HADDY u. GILBERT, 1956) unter Miteinbeziehung der praekapillären Sphinkteren, den CFC verändern. Zu diesem Zwecke prüfte ich zunächst die Beziehung $\Delta P_{ven}/\Delta CFC$ auf Linearität. Diese war im Bereich 10 - 30 mmHg gewährleistet, praekapilläre Sphinkteren nahmen also in diesem Druckbereich nicht an den venoarteriellen Reaktionen teil. Nach MELLANDER, ÖBERG u. ODELRAM (1964), sinkt die Anzahl der perfundierten Kapillaren der Katzenextremität erst ab 50 mmHg. Bei hohen Venendruckten ist es jedoch nicht zulässig, von einem niedrigeren CFC auf eine Verminderung des Kapillargesamtquerschnitts zu schließen. Hier können auch der erhöhte hydrostatische Gewebsdruck und der erhöhte kolloidosmotische Druck des Plasmas den effektiven Filtrationsdruck bedeutend verringern (PAPPENHEIMER, SOTO-RIVERA, 1948).

Im linearen Bereich kann der CFC auch einfacher bestimmt werden: Ausgehend vom isovolumetrischen Zustand ($CFC_1 = 0$) gilt für den kapillären Filtrationskoeff. nach Erhöhung des venösen Ausflußdruckes:

$$CFC = (CFC_2 - CFC_1) : \Delta P_{ven} = CFC_2 : \Delta P_{ven}$$

Die eigenen Werte für den CFC der Katzenextremität (rund 0,02 ml/ (min·mmHg·100g)) liegen etwas höher als die der anderen Autoren für das gleiche Organ:

PAPPENHEIMER u. SOTO-RIVERA (1948): 0,0105 (Perfusion mit konstantem art. Druck). KJELLMER (1964): 0,012 und COBBOLD et al. (1963): 0,015 (physiologische Durchblutung). Wie ist diese Abweichung zu erklären? Bei perfusions-druckkonstanter bzw. physiologischer Durchblutung legen die Autoren der Berechnung des CFC's die Annahme zugrunde, daß 80% der Venendruckerhöhung auf die Kapillaren übertragen werden, so daß die Relation $\Delta P_{ven}/\Delta P_{cap}$ konstant bleibt. Die Methodik zur Bestimmung des CFC's ist umso besser, je genauer die Änderung des mittleren Kapillardruckes angegeben werden kann.

Da Reaktionen der praekapillären Sphinkteren erst ab 50 mmHg zu erwarten sind und bei strömungskonstanter Perfusion arteriellere Widerstandsänderungen nicht eingehen, erlaubt die Messung des CFC's bei konstanter Stromstärke eine exaktere Bestimmung. Nach KJELLMER (1964) ist der CFC bei strömungskonstanter Perfusion rund 33% größer als unter physiologischer Durchblutung. Bei konstanter Strömung ist, wie oben ausgeführt, die Kapillardruckänderung nicht ganz 100% der Venendruckänderung. Es liegt nahe, zur Vermeidung der venösen Volumenzunahme, den CFC bei hohen Venendruck zu messen. Hier würde man aber eine Fehlerquelle durch eine andere (Verkleinerung des Kapillargesamtquerschnitts) ersetzen. Die Bestimmung des CFC's von einer kleinen Muskelvene aus würde den Fehler der venösen Volumenzunahme weitgehend beseitigen. Sie ist aber unzulässig, da sich die Kapillardruckerhöhung nicht mehr in der gesamten Extremität auswirkt und der CFC deshalb nicht mehr berechnet werden kann.

Im nicht linearen Bereich würde die CFC-Bestimmung bei strömungskonstanter Perfusion keine Vorteile mehr haben. Der Kapillardruck steigt dann nicht nur um den Betrag der hydrostatischen Blutsäule; hinzu kommt der Anstieg des hydrostatischen Strömungsdruckes durch die Verkleinerung des Kapillarquerschnittes. Insgesamt werden dann mehr als 100% der Venendruckerhöhung auf die Kapillaren übertragen. Wie eingangs erwähnt, entspricht die schnelle Phase der Volumenzunahme bei Venendruckerhöhung (Abb.5) der Auffüllung des Venenvolumens, die langsame Phase der Volumenzunahme der kapillären Filtration. Diese Darstellung ist etwas vereinfacht. Die Filtration setzt unverzüglich ein (FRONEK, 1971) und zwar sowohl in perfundierten als auch in nicht perfundierten Kapillaren. Die Filtration in nicht durchbluteten Kapillaren ist jedoch nur kurz-

zeitig und vernachlässigbar gering (WALLENTIN, 1966). Im Beginn der langsamen Phase verfälscht die visköse Venendilatation die kapilläre Filtrationsrate: Wird zur Berechnung die kapilläre Filtrationsrate der ersten Minute herangezogen, so erscheint der CFC zu hoch (FOLKOW, LUNDGREN u. WALLENTIN, 1963). Andererseits darf die kapilläre Filtrationsrate nicht nach zu langer Zeit abgelesen werden, da der erhöhte hydrostatische Gewebsdruck und kolloidosmotische Druck des Plasmas die Filtrationsrate verringern. Es empfiehlt sich daher, die kapilläre Filtrationsrate 2 - 3 Minuten nach der Venendruckerhöhung abzulesen.

ZWEIFACH und INTAGLIETTA (1968) kritisierten die isovolumetrischen und isogravimetrischen Methoden der CFC-Bestimmung, bei denen die Steigerung des mittleren Kapillardruckes durch Erhöhung des Venendruckes hervorgerufen wird. In ihren Untersuchungen ist die Wasserpermeabilität des venösen Kapillarteils größer als die des arteriellen. Eine Erhöhung des Venendruckes täuscht deshalb einen "unverhältnismäßig hohen" CFC vor. Nach DIANA (1970) beträgt dieser Fehler höchstens 9% und fällt bei der Streuung der CFC-Werte nicht in's Gewicht.

isovolumetrischer Kapillardruck :

Mit der Zero-flow-Technik wird nicht der isovolumetrische Kapillardruck bestimmt, sondern die kolloidosmotische Druckdifferenz von Plasma und Interstitium. Aus den Gleichungen (V) und (VI) folgt für $P_{\text{eff}} = 0$ und $J = 0$:

$$P_{\text{hydr cap}} = P_{\text{ven}} = KOD_{\text{Pl}} - KOD_{\text{Int}} + P_{\text{hyd Int}}$$

Ist der kolloidosmotische u. hydrostatische Gewebsdruck vernachlässigbar gering, so stimmen kolloidosmotischer Druck des Plasmas und der mit der Zero-flow-Methode gemessene Druck überein.

Dieser Druck entspricht numerisch dem mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand unter Strömung. Je höher aber der mittlere Kapillardruck liegt (Filtration > Absorption), desto mehr weicht der Zero-flow-Druck von diesem ab: Bei Nettofiltration steigt der kolloidosmotische Druck des Kapillarblutes an, so daß der kolloidosmotische Druck des venösen Blutes größer ist als der des arteriellen. Die Zunahme des kolloidosmotischen Druckes beträgt aber nur 85% des Kapillardruckanstieges (JOHNSON u. HANSON, 1966). Wird der mittlere Kapillardruck z.B. vom isovolumetrischen Zustand aus erhöht, so liegt der Zero-flow-Druck um 1,5 mmHg zu niedrig. Bei einer Kapillardruckdifferenz von 20 mmHg weicht der Zero-flow-Druck um 3 mmHg vom wahren mittleren Kapillardruck ab.

Eine andere Fehlerquelle stellt das bei abgestellter Perfusion nachströmende arterielle Blut dar: Bei Strömungsstillstand herrscht in den Arterien ein positiver Druck zwischen 5 und 30 mmHg (GOMEZ u. VEIL, 1936). Ist dieser Druck höher als der venöse Ausflußdruck (z.B. 10 mmHg), so treibt er arterielles Blut in die Kapillaren, denn die Venen sind zum Überlaufgefäß hin "offen". Außerdem wird bei der Bestimmung des Zero-flow-Druckes die Venenkapazität durch Einstellen des venösen Ausflußdruckes auf isovolumetrische Bedingungen erhöht. Nachströmendes Blut füllt dieses Volumen auf. Im isovolumetrischen Zustand unter Strömung geht dies nicht als Fehler ein, denn $KOD_{art} = KOD_{ven}$. Eine Erhöhung des postkapillären Widerstandes führt unter strömungskonstanter Perfusion zu einem Anstieg des kolloidosmotischen Druckes des Kapillarblutes. Das nachströmende arterielle Blut, dessen kolloidosmotischer Druck niedriger liegt, verfälscht die Messung bei Strömungsstillstand. Dieser Fehler ist umso stärker, je größer

die kolloidosmotische Druckdifferenz zwischen Kapillarblut und arteriellem Blut, d.h. je größer der mittlere Kapillardruck ist. Das Nachströmen arteriellen Blutes mag Anlaß dazu geben, den Zero-flow-Druck möglichst bald nach Unterbrechungen der Strömung zu bestimmen. Doch diese Messung ist ungenau: Die visköse Volumenzunahme der Venen (bei Angleichen des venösen Ausflußdruckes an den isovolumetrischen Kapillardruck) kompensiert eine Nettoabsorption und täuscht den isovolumetrischen Zustand vor. Der Zero-flow-Druck liegt zu niedrig. Aus diesem Grunde empfiehlt es sich, den Zero-flow-Druck nicht vor einer Minute nach Abstellen der Perfusion zu messen.

Unter strömungskonstanter Perfusion mit konstantem venösen Ausflußdruck herrschen nicht in allen Kapillaren die gleichen Drucke: in den perfundierten Kapillaren die Summe aus hydrostatischem Druck der Blutströmung und venösem Ausflußdruck, in den nicht perfundierten Kapillaren nur der venöse Ausflußdruck. Beide Gebiete befinden sich im isovolumetrischen Zustand. Bei Unterbrechung der Strömung findet zunächst in den nicht perfundierten Kapillaren keine Flüssigkeitsverschiebung statt, da in ihnen der Druck konstant bleibt. Wird der venöse Ausflußdruck dem kolloidosmotischen Druck des Plasmas in den zuvor perfundierten Gebieten angeglichen, so steigt zwangsweise auch der Druck in den zuvor nicht durchströmten Kapillaren. In diesen kommt es zur Nettofiltration. Nach WALLENTIN (1966) ist diese Flüssigkeitsverschiebung vernachlässigbar gering. Die Höhe des Zero-flow-Druckes ist demzufolge vom Verhältnis perfundierter zu nicht perfundierter Kapillaren unabhängig. Auffallend ist, daß die Zero-flow-Drucke (JOHNSON, 1953, eigene Werte) niedriger liegen als die entsprechenden kolloidosmotischen Drucke des Plasmas (eigene Werte), bzw. niedriger

als die direkt mit Mikrokanülen unter Strömung gemessenen Kapillardrucke (LANDIS, 1926; KÖNIGES u. OTTO, 1937). Besonders ausgeprägt ist diese Diskrepanz am Intestinum des Hundes: hier betragen die Zero-flow-Drucke von JOHNSON (1965) etwa die Hälfte der direkt bestimmten Kapillardrucke. Wie eingangs erwähnt, repräsentiert der Zero-flow-Druck die kolloidosmotische Druckdifferenz von Plasma und Gewebe. Da der Eiweißgehalt des Darminterstitiums rund 60% des Plasmas beträgt (DRINKER u. YOFFEY, 1941) muß der Zero-flow-Druck deutlich niedriger sein als der mittlere Kapillardruck.

Die eigenen Ergebnisse zeigen, daß die Differenz zwischen Zero-flow-Druck (ca. 17 mmHg) und kolloidosmotischem Druck des Plasmas (ca. 21 mmHg), entsprechend dem kolloidosmotischen Druck des Interstitiums (ca. 4 mmHg) am Skelettmuskel der Katze nicht vernachlässigt werden darf.

Nach STARLING (1909) stellt die Kapillarwand eine semipermeable Membran dar, die für Wasser, nicht aber für Eiweiß durchlässig ist. Diese These wurde von FINE und SELIGMANN (1944) widerlegt: Sie berechneten eine Austauschrate von 0,1% Plasmaalbumin pro Minute. Das bedeutet, daß innerhalb von 18 Stunden eine Albuminmenge von der Größe des gesamten zirkulierenden Plasmas durch die Kapillarwand filtrierte wird (RENKIN, PAPPENHEIMER, 1957). Das "verlorene Albumin" fließt über das Lymphsystem zum Blut zurück. In den eigenen Versuchen fiel der Zero-flow-Druck im Laufe von Stunden nahezu linear ab. Dies mag bei unverändertem Plasma-KOP auf die interstitielle Ansammlung von Plasmaeiweiß (Lymphfluß unterbunden!) zurückzuführen sein. Auch eine Häufung kolloidosmotisch aktiver Metaboliten, die nicht abtransportiert werden können, ist in Erwägung zu ziehen.

JOHNSON (1965) behauptet, daß eine Erhöhung des Venendruckes bei physiologischer Durchblutung nur zu 64% auf die Kapillaren übertragen wird. WALLENTIN (1966) kritisierte diesen Wert als zu niedrig, ohne ihn zu diskutieren. Geht man davon aus, daß eine Venendrucksteigerung bei normaler Durchblutung zu 80% der Venendruckhöhung auf die Kapillaren fortgeleitet wird und dieser Anstieg des Kapillardruckes den kolloidosmotischen Druck des Plasmas um 85% des Kapillardruckanstieges erhöht, so resultiert ein Anstieg des kolloidosmotischen Druckes des Plasmas von 68% der Venendruckdifferenz. Mit der Zero-flow-Technik werden nur diese 68% erfaßt.

postkapillärer Widerstand:

Im methodischen Teil wurde bereits erwähnt, daß der venöse Einflußdruck nicht meßbar ist und statt dessen der mittlere Kapillardruck verwendet wird. Der hieraus errechnete Widerstand repräsentiert aber nicht nur den postkapillären, sondern auch zusätzlich etwa die (venöse) Hälfte des Kapillarwiderstandes. Änderungen dieses "postmittkapillären Widerstandes" (JOHNSON, 1965) dürfen nur dann vollständig als Änderungen des postkapillären Widerstandes angesehen werden, wenn der kapilläre Widerstand konstant bleibt. Diese Bedingung ist bei konstantem QFC erfüllt. Änderungen des Zero-flow-Druckes allein lassen dagegen keine Differenzierung von kapillärer und postkapillärer Widerstandsänderung zu, da beide den mittleren Kapillardruck bei strömungskonstanter Perfusion gleichsinnig beeinflussen. Bei konstantem QFC läßt eine Änderung des Zero-flow-Druckes auf eine Änderung des postkapillären Widerstandes schließen.

Der Zero-flow-Druck ist jedoch nicht zur quantitativen Beurtei-

lung von Änderungen des postkapillären Widerstandes geeignet: Eine Zunahme des postkapillären Widerstandes führt zu einem Anstieg des KOD des Plasmas und des hydrostatischen Druckes im Interstitium, der KOD im Interstitium nimmt ab- und umgekehrt. Der Zero-flow-Druck als Differenz dieser Drucke hängt von zuviel sich ändernden und im Einzelnen nicht zu messenden Parametern ab.

Bei der Methode von PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) erhält man durch Extrapolation zu $J = 0$ den mittleren Kapillardruck im isovolumetrischen Zustand. Vergleichende Untersuchungen ergaben, daß der durch Extrapolation gewonnene und der nach der Zero-flow-Technik bestimmte mittlere Kapillardruck gut übereinstimmen (DIANA u. KAISER, 1970), die Beziehung Venendruck/isovolumetrische Stromstärke auch im Bereiche niedrigerer Stromstärken linear verläuft. So ist nach der Methode von PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA (1948) eine Berechnung des postkapillären Widerstandes auch ohne Kenntnis des mittleren Kapillardruckes möglich. Die Werte für den postkapillären Widerstand stimmen bei beiden Methoden überein. Nach dem Ohm'schen Gesetz errechnet sich der Widerstand einer Röhre als Quotient aus Druckdifferenz/Stromstärke. Steigt der Flußwiderstand einer Röhre, die konstant perfundiert wird, nimmt die Druckdifferenz zu, die Stromstärke bleibt konstant. Anders verhält es sich im Blutgefäßsystem: Der erhöhte postkapilläre Widerstand bewirkt eine positive Nettofiltration - die venöse Stromstärke nimmt ab, auch bei konstanter arterieller Perfusion. Zur Berechnung des postkapillären Widerstandes benötigt man nun den erhöhten mittleren Kapillardruck und die venöse Stromstärke, die sich aus der arteriovenösen Differenz ergibt. Der venöse Ausflußdruck ist konstant. In den zu Beginn geschilderten Methoden

wird zur Messung einer Zunahme des postkapillären Widerstandes der isovolumetrische Zustand durch Senken des venösen Ausflußdruckes herbeigeführt. Die venöse Stromstärke nimmt hierbei wieder den arteriellen Wert an. Die Berechnung des postkapillären Widerstandes auf diese Art ist einfacher: Der mittlere Kapillardruck und die (venöse) Stromstärke bleiben konstant, abzulesen ist lediglich der neu eingestellte venöse Ausflußdruck.

2. Wirkung der Roßkastanienextrakte und des Aescins

a) Wirkung der Roßkastanienextrakte:

Weder der Extrakt aus dem Samen noch der aus den Blättern der Roßkastanie beeinflusste in den Versuchen Atmung und Blutdruck. Gefäßreaktionen traten nicht auf. Literatur über ähnliche Untersuchungen konnte nicht gefunden werden. Der gelegentlich am Menschen beobachtete tödliche anaphylaktische Schock nach i.v. Injektionen von Venostasin (KUSCHINSKY, 1967) wird als Reaktion auf das früher (!) im Venostasin enthaltene Vitamin B₁ angesehen (KUSCHINSKY, LÜLLMANN, 1970).

Die Versuche bieten keinen Anhaltspunkt dafür, daß Extrakte aus Roßkastanien Samen und -blättern den Venentonus erhöhen. Die von anderen Autoren beschriebene venentonisierende Wirkung des Roßkastanienextraktes konnte nicht bestätigt werden. Die meisten Autoren untersuchten die Wirkung von Roßkastanienextrakt (Venostasin) am Menschen nach oraler Applikation. BARBEY und CAESAR (1966) beobachteten an 20 gesunden Versuchspersonen 2 Stunden nach oraler Gabe von Venostasin-Dragees (ca. 4 mg/kg) eine Minderung der ver-
sackten Blutmenge in der orthostatischen Anpassungsphase. TISO

und HERRLEIN (1968) fanden mit der Stauungsplethysmographie an 72 von 78 gesunden Probanden nach ca. 4 mg/kg, oral, eine Abnahme der venösen Kapazität der Extremität von 45 - 60%. Das Wirkungsmaximum war bei allen Versuchspersonen nach 90 Minuten erreicht. NEHRING (1966) konnte an 37 gesunden Probanden die Verschiebung des Druck-Volumen-Diagrammes in Abhängigkeit von der Venostasindosis nachweisen (oral, ca. 1,5 - 2,5 mg/kg). Hierbei war die Kapazitätsabnahme bei hohen Staudrücken besonders ausgeprägt. Bei EHRINGER (1968) dagegen waren die Druck-Volumen-Kurven von 12 Probanden nach 90 Minuten (ca. 5,5 mg/kg, oral) mit den Kontrollkurven identisch. Die Venentonisierung interpretierte der Autor mit einer Verhinderung der unter Kontrollbedingungen beobachteten Venenerschlaffung.

Im Gegensatz zur oralen Applikation (Wirkungsmaximum nach 1 - 2 Stunden) scheint die Wirkung nach i.v. Injektionen paradoxerweise erst nach einigen Tagen einzutreten: SCHEELE und MATIS (1962) registrierten an 13 gesunden Probanden und 19 mäßig varikösen Patienten 2 - 3 Tage nach i.v. Injektion von Venostasin (ca. 30 mg/kg) einen signifikant verzögerten Druckanstieg bei orthostatischer Belastung. An Patienten mit starken Varizen konnte der Effekt nicht gesichert werden. Auch klinische Beobachtungen sprechen für eine positive Beeinflussung von Krampfadern durch Roßkastanienextrakte (RUHL, 1950).

Tierversuche sind nur von HAMPEL und HOFRICHTER (1972) bekannt: Am wachen Hund kommt es 1 - 2 Stunden nach oraler Gabe von 2,3 - 4,6 mg/kg zu einer dosisabhängigen Verminderung der venösen Kapazität. Die Autoren bedienten sich der Stauungsplethysmographie in verschiedenen Modifikationen (Luftplethysmograph nach BARBEY, 1965; Wasserplethysmograph nach WOOD und ECKSTEIN, 1958; Messan-

lage nach GUTMANN, 1971). Die Venen werden entweder anterograd, durch Anlegen einer Manschette mit subdiastolischem Druck gefüllt, oder retrograd durch orthostatische Belastung, die einem Staudruck von 100 mmHg entspricht (BARBEY, 1965). Das Extremitätenvolumen steigt zuerst rasch an und nimmt nach maximaler Dehnung der Venen langsam zu. Während die Anstiegssteilheit der langsamen Phase ein Maß für die Durchblutung darstellt (HEWLETT, 1909), läßt eine Änderung des Stauvolumens auf eine Änderung des Venentonus schließen (GUTMANN, 1971). Da mit der Stauungsplethysmographie nicht das Blutvolumen, sondern das gesamte Extremitätenvolumen gemessen wird, können die Volumenänderungen sowohl auf einer Zunahme des Gewebe- als auch des Blutvolumens beruhen. Das Gewebenvolumen nimmt zu, weil die venöse Stauung den Filtrationsdruck erhöht, so daß vermehrt Flüssigkeit in das Gewebe einströmt. Dieser Effekt beginnt gleichzeitig mit der Erhöhung des venösen Drucks (FRONEK, 1971). Für die Extremität des Menschen wird ein CFC von etwa $0,01 \text{ ml}/(\text{min} \cdot \text{mmHg} \cdot 100\text{g})$ angegeben (MELLANDER, ÖBERG und ODELRAM, 1964; LANDIS u. GIBBON, 1933). Bei stauungsplethysmographischen Messungen mit einem Staudruck von 40 mmHg errechnet sich eine kapilläre Filtrationsrate von $0,4 \text{ ml}/\text{min} \cdot 100\text{g}$. Die Anpassung des Venenvolumens an die Druckerhöhung ist abhängig von der Durchblutung und den elastisch-viskösen Wandeigenschaften. Sie dauert ca. 1 Minute. Das Venenvolumen steigt in der Extremität bei dieser Druckdifferenz um etwa $2,5 \text{ ml}/100\text{g}$ an. Daraus ergibt sich, daß an der Zunahme des Gesamtvolumens von $2,9 \text{ ml}/100\text{g}$ Gewebe die Filtration mit etwa 15% beteiligt ist. KAMPFI und HORRIGTER (1972) nehmen an, daß der vermehrte Flüssigkeitseinstrom in das Gewebe bei ihren Versuchen gering gewesen sei, ohne ihn gemessen zu haben. Der CFC der Extremität des Hundes beträgt

0,014 ml/(min·mmHg·100g) (PAPPENHEIMER und SOTO-RIVERA, 1948), so daß der Fehler, der durch die Filtration bei einem Staudruck von 40 mmHg entsteht, rund 20% beträgt. Da der CFC des Hundes größer ist als der des Menschen, eignet sich der Hund für die Untersuchungen mittels Stauungsplethysmographie nur schlecht. Der prozentuale Fehler hängt von der Dehnbarkeit der Venen ab und nimmt mit dem Nachlassen der Dehnbarkeit bei steigendem Venendruck zu. Am größten ist der Fehler bei hohen Staudrücken. Gerade hierbei soll aber die venentonisierende Wirkung des Roßkastanienextraktes am stärksten sein (NEHRING, 1966).

Da der CFC keine konstante Größe ist, sondern von der Kapillaroberfläche und damit von neurogenen, humoralen oder pharmakologischen Einflüssen auf praekapilläre Sphinkteren um ein mehrfaches des Ruhewertes verändert werden kann (MELLANDER u. JOHANSSON, 1968), beeinflußt seine Änderung auch stauungsplethysmographische Messungen des Venentonus quantitativ und qualitativ.

Eine zweite Fehlerquelle der Stauungsplethysmographie ist die Änderung der Durchblutung. Da die Stromstärke das Dehnungsverhalten der kapazitiven Gefäße bestimmt (THRON, 1967), können Pharmaka, welche die Durchblutung ändern, die Dehnungsgeschwindigkeit ändern und damit Messungen des Venentonus beeinflussen. Eine Änderung der Stromstärke ist auch deshalb von Bedeutung, weil zwischen zwei stauungsplethysmographischen Messungen das in den Venen befindliche Ausgangsvolumen passiv, durch Änderung der Stromstärke, zu- oder abnehmen kann. Da dieses Volumen nicht gemessen wird, gehen seine Änderungen als Fehler in die Druck-Volumen-Beziehung ein. Venenreaktionen können dann vermutet werden, wenn sich das Venenvolumen nur druckpassiv geändert hat. Rückschlüsse auf ein Verhalten des Venentonus bzw. der Elastizität sind nicht möglich, weil sich eine kontrahierte Vene bei venöser

Stauung u.U. stärker dehnen läßt als eine bereits dilatierte (ALEXANDER, 1963; THRON, 1968). Wenn bei der Stauung das Venenvolumen unter der Wirkung von Pharmaka weniger stark zunimmt als zuvor, kann diese Volumenzunahme sowohl auf einer Erhöhung als auch auf einer Verminderung des Venentonus beruhen (FELIX, 1971). Bei Messungen von Venenreaktionen oder Druck-Volumen-Beziehungen muß deshalb der Einfluß der Durchblutung ausgeschaltet werden. ECHT, LANGE und THRON (1972) entwickelten eine "durchblutungsunabhängige" Messung des Tonuszustandes der kapazitiven Gefäße des Menschen: Staut man die Extremität mit einer langsamen, konstanten Geschwindigkeit, so steigt der Druck in den Venen gleichmäßig an. Die Dehnungsgeschwindigkeit der Venen ist damit konstant und unabhängig von der Durchblutung. Mit dieser verbesserten Methode untersuchten LANGE und ECHT (1972) die Wirkung von Roßkastanienextrakt auf den Venentonus: Intravenöse Injektionen von etwa 4 mg/kg Venostasin führten "in keinem einzelnen Fall zu einer deutlichen Steigerung des peripheren Venentonus oder des zentralen Venendrucks". Auch Blutdruck und Herzfrequenz blieben unverändert. Mit der selben Methode untersuchten ECHT und LANGE 1973 die Wirkung von Venostasin nach oraler Applikation auf den Venentonus: Innerhalb eines Zeitraumes von 90 Minuten nach Gabe von Venostasin-Kapseln auf nüchternen Magen konnten keine signifikanten Änderungen des Venentonus oder der anderen Parameter nachgewiesen werden. Bei dieser Methode wird zwar der Einfluß der Durchblutung auf das Dehnungsverhalten der Venen beseitigt, strömungsabhängige, passive Änderungen des Venenvolumens sind jedoch auch hier möglich. Die Benennung "durchblutungsunabhängig" (ECHT, LANGE u. THRON, 1972) erscheint deshalb nicht gerechtfertigt. Schließlich wird die Venenkapazität des wachen Menschen auch durch

zentrale, psychogene Faktoren beeinflusst: Kopfrechnen (WITZLEB, 1966) oder ein Gespräch über den Versuchsablauf (BURCH, 1960) führen zu anhaltender Venokonstriktion.

Die Stauungsplethysmographie ist ohne Zweifel eine wertvolle Methode zur Messung der arteriellen Durchblutung am Menschen. Venenreaktionen sollten mit ihr, ohne Kenntnis der oben diskutierten Parameter, nicht untersucht werden, weil sonst die mit ihr gewonnenen Befunde nicht eindeutig interpretiert werden können. Mit der von uns verwendeten Methode werden intravasales und Gewebesvolumen getrennt gemessen. Änderungen des intravasalen Volumens werden also erfaßt, ohne daß eine Zu- oder Abnahme des Gewebesvolumens die Messung beeinflusst. Die strömungskonstante Perfusion gewährleistet weiterhin, daß der Tonus der Widerstandsfäße sich nicht auf das Venenvolumen auswirken kann, denn seine Änderung wirkt sich nicht auf die Durchblutung aus. Wird auch der Druck in der V. femor. konstant gehalten, so ändert sich das Venenvolumen nur noch durch eine Zu- oder Abnahme des kontraktilen Tonus. Bei dieser Methode beeinflussten Roßkastanienextrakte den Venentonus nicht. Dies galt nicht nur für empfohlene therapeutische, sondern auch für mehrfach höhere Dosen.

Zur Therapie von Varicosis und chronisch venöser Insuffizienz werden venentonisierende Pharmaka gefordert (WITTELS, 1965; WEISS, 1960). Ist eine Erhöhung des Venentonus bei diesen Veränderungen jedoch sinnvoll? Eine Venentonisierung würde den postkapillären Widerstand vergrößern und bei unverändertem Blutdruck und präkapillärem Widerstand den mittleren Kapillardruck erhöhen und damit die Nettofiltration steigern. Eine venentonisierende Wirkung ohne Durchblutungsabnahme würde bei gesunden und insuffizienten Venen die Ödembildung erleichtern!

b) Wirkung des Aescins:

Aescin ist ein saures Triterpenglykosid (PATT u. WINKLER, 1960). Sein Molekül weist einen hydrophilen (Zuckerkomponente) und einen hydrophoben (pentacyclisches, steroidähnliches Gerüst) Anteil auf. Aescin ist deshalb "grenzflächenaktiv" (ORZECOWSKI, 1960). Als biologischer Angriffspunkt bietet sich die Lipoproteinstruktur der Zellmembran an. Nach SCHULMANN und RIDEAL (1937) besitzen Saponine eine hohe Affinität zu Zellmembranen. WILBRANDT (1942) beschreibt zwei Mechanismen der Saponinhämolyse von Menschenblut: Die kolloidosmotische Hämolyse führt unter Zunahme der Kationen-permeabilität zum Na^+ -Einstrom, zur Schwellung und zum Platzen der Erythrocyten. Bei der nicht-osmotischen Hämolyse kommt es ohne vorhergehende Schwellung zum Hämoglobinaustritt. Aufgrund vergleichender Untersuchungen kommt der Autor zu dem Schluß, daß die nicht-osmotische Saponinhämolyse an den Erythrocyten ähnliche Veränderungen hervorruft wie das Ambozeptor-Komplement-System. Von elektro-nenoptischen Aufnahmen (ROSSE et al., 1966) wissen wir, daß Antikörper und Komplement ca. 100 Å große Löcher in der Erythrocyten-membran verursachen. Elektronenmikroskopische Bilder über die Veränderung der Oberfläche von Menschenerythrocyten nach Kontakt mit 0,05%-iger Saponinlösung stehen uns von DOURMASHKIN, DOUGHERTY und HARRIS (1962) zur Verfügung: Man sieht Löcher von der gleichen Größenordnung wie nach Einwirkung des Antikörper-Komplement-Systems. GLAUERT, DINGLE und LUCY (1962) konnten zeigen, daß das Saponin mit dem Cholesterin der Zellmembran einen stabilen Komplex bildet.

Literatur über die Abhängigkeit der Hämolyserate des Menschenblutes von der Aescin-Konzentration ist mir nicht bekannt. Nach UEBEL und PATT (1960) führen 2 mg/kg i.v. (entsprechend 0,004 mg/ml, bei 5000 ml Blut) nach 1 Minute am Menschen zu keiner über Hämochromogen meßbaren Hämolyse. Bei den eigenen in-vitro Versuchen

kam es in diesem Dosisbereich nach 30 Minuten schon zur deutlichen Hämolyse (30 mg%). Dies bedeutet, daß bei den in-vivo-Versuchen von UEBEL und FATT (1960) die Hämolyse nach 1 Minute noch nicht eingetreten war. Möglicherweise war sie auch schon abgelaufen, wenn in-vivo das Plasma-Hämoglobin so schnell eliminiert wurde, daß eine tatsächlich vorhandene, zeitlich begrenzte Hämolyse, nicht zu messen war.

Eine empfindlichere Methode zur Beurteilung der Hämolyse stellt die Messung der Lactat-Dehydrogenase-Isoenzymaktivität dar: WÖRNER (1965) weist darauf hin, daß es nach 6 mg Aescin pro Mensch bei extrem langsamer Infusion (6 Stunden) zur Hämolyse kommt (Anstieg der Lactat-Dehydrogenase-Isenzyme). Bedeutsam ist die Frage, ob Aescin die rheologischen Eigenschaften des Blutes beeinträchtigt. Das Blut ist keine Newton'sche Flüssigkeit, d.h. die Viskosität ändert sich in Abhängigkeit vom Schergrad. Bei gegebenem Hämatokrit nimmt die Viskosität mit abnehmender Gleitgeschwindigkeit zu (CERNY, JOOK und WALKER, 1962). Nach der Kontinuitätsbedingung verhält sich die Stromstärke umgekehrt proportional zum Querschnitt. Da der Gesamtquerschnitt des Gefäßsystems von der Aorta bis zu den Kapillaren kontinuierlich zunimmt (1:600, MYLEN, 1960), strömt das Blut in den Kapillaren am langsamsten. Die Viskosität müßte hier ihr Maximum erreichen. Wie aber PROTHMANN und BURTON (1963) zeigten, ist das rheologische Verhalten des Blutes in-vitro nicht auf in-vivo übertragbar: Die Blutviskosität nimmt bis zu den Kapillaren ab und erreicht dort ihr Minimum. Dieses scheinbar paradoxe Verhalten ist mit dem "FÄRÖUS-LINDENHOLM-Effekt" (1961) zu erklären, der in den Kapillaren maximal ausgeprägt ist: Die Erythrocyten wandern nach zentral, zum Orte des geringsten Schergrades (Axialmigration). Zwischen ihnen und der Kapillarwand fließt eine erythrocytenfreie Plasmaschicht. Die Blutviskosität hängt in

erster Linie vom Blutkörperchengehalt ab, beim Gesunden also vom Erythrocytengehalt ("cell-cell interaction"). Die wird auch von Proteingehalt bestimmt ("cell-protein interaction"). Von ORIEN et al. (1970) wissen wir, daß eine verminderte Verformbarkeit der Erythrocyten die Viskosität erhöht. Eine Zunahme der Viskosität erhöht den postkapillären Widerstand stärker als den präkapillären (DJOGUGITO et al., 1970), so daß der effektive Filtrationsdruck in den Kapillaren ansteigt. Dieser ist auch erhöht, weil starre Erythrocyten nur zu geringer Axialmigration fähig sind (GOLDSMITH, 1968).

Abgesehen von der Änderung der Viskosität ist die Verformbarkeit der Erythrocyten aus einem anderen Grund Voraussetzung für eine ungestörte Mikrozirkulation. Erythrocyten werden in den Kapillaren deformiert (KROUGH, 1929). Diese "Zell-Fluidität" erlaubt einer 8- μ Zelle durch eine 4- μ Kapillare zu fließen (BURTON, 1966). Nicht verformbare Erythrocyten bleiben am Kapillareingang oder in den Kapillaren hängen und erzeugen ein Ödem (ROGAUSCH, 1973). Welche Methode zur Beurteilung der Erythrocyten-Verformbarkeit stehen zur Verfügung?

- Die Kapillarviskosimetrie (DINTENPASS, 1968) hat den Nachteil, daß selbst bei Verwendung von Kapillaren mit kleinstem Durchmesser (10 - 6 μ) die Erythrocyten-Verformbarkeit nicht in die Messung eingeht (BRAASCH u. JENETT, 1968).

- Koaxialviskosimeter (MERRILL, 1969) mit kegelförmigen Platten wurden in den vorliegenden Untersuchungen verwendet. Wie die Ergebnisse zeigen, beeinflußt die Änderung der Erythrocyten-Verformbarkeit die Messung der Viskosität.

- Der Hämatokrit ist ein einfaches, indirektes Maß für die Verformbarkeit der Erythrocyten. Nach Zentrifugierung beträgt der Volumenanteil des interzellulären Raumes weniger als 2%. Weniger

deformierbare Erythrocyten weisen einen höheren Hämatokrit auf, da der Anteil des Interzellulärtraumes zunimmt (SIRS, 1968). Diese Methode ist jedoch unempfindlich, kleinere Änderungen werden nicht erfaßt (eigene Ergebnisse).

- Millipore-Filter sind Zellulose-Ester, deren Porengröße im Mittel dem Kapillardurchmesser entspricht. Sie sind zur Messung der Erythrocytenverformbarkeit am besten geeignet (GREGGERSEN et al., 1969; JANDL, 1968). Die Flußrate geschwollener Erythrocyten (0,7% NaCl) ist deutlich erniedrigt (KURODA et al., 1957).

Die eigenen Kontrollwerte für die Viskosität von Katzenblut stimmen gut mit den Werten von DJOJOSUGITO et al. (1970), die ebenfalls an Katzenblut in-vitro gewonnen wurden, überein. Zu Änderungen der rheologischen Eigenschaften von Katzenblut kommt es erst ab 0,08 - 0,016 mg/ml Aescin: Die Viskosität ist deutlich erhöht, das Blut verhält sich aber weiterhin nicht "newtonisch". Da das Aescin-Ödem im Tierversuch aber schon bei niedrigeren Konzentrationen auftrat, kommen Änderungen der Fließeigenschaften (Kapillarverstopfung mit Anstieg des Druckes in "offenen" Kapillaren) als Erklärung für die gesteigerte Filtration nicht in Betracht.

Bei Suspensionen von Menschen-Erythrocyten mit physiologischem Plasmaanteil führen 0,1 mg/ml Aescin zu einer Quellung der Erythrocyten, meßbar in der verminderten Flußrate. Hämolyse tritt jedoch schon bei niedrigeren Aescin-Konzentrationen ein. Unter 0,1 mg/ml steht die nicht osmotische Hämolyse (ohne Schwellung) im Vordergrund (WILBRANDT, 1942). Durch die Löcher (DOURMASHKIN et al., 1962) tritt der Erythrocyteninhalt aus (WÖRNER, 1965). Über 0,16 mg/ml herrscht die kolloidosmotische Hämolyse (mit

Schwellung) vor. Gegen eine Schwellung der Erythrocyten nach 0,01 - 0,16 mg/ml Aescin spricht auch, daß der Hämatokrit und der kolloidosmotische Druck in-vitro konstant blieben. Eine Quellung der Erythrocyten mit vorübergehendem Anstieg des kolloidosmotischen Druckes scheidet als Mechanismus der Sofortwirkung aus. Dieser Vorgang wäre ohnehin nicht wünschenswert, denn die Ausschwemmung eines Ödems auf diese Art wäre nur eine Verlagerung des Ödems in die Erythrocyten hinein - mit katastrophalen Folgen für die Mikrozirkulation.

Die unterschiedlichen Flußraten bei verändertem Plasmaanteil weisen auf eine proteinabhängige Bindung des Aescins an Plasmaproteine hin. Diese steht im Widerspruch zu den Angaben von HENSCHLER et al. (1971), wonach die Proteinkonzentration ohne Einfluß auf die Bindungsrate von Aescin bleibt.

Plasmaproteine und Erythrocyten konkurrieren um das freie Aescin. PONDER (1934) schreibt, daß die Saponinwirkung u.a. auch von der Anzahl der anwesenden Zellen abhängt. Der "Wirkungsverlust" auf die Flußrate bei Aescin-Gabe vor der Verdünnung (Kurven 1a und 1b in Abb.16) läßt sich damit erklären.

Über die Toxizität des Aescins wurde schon häufig berichtet: UEBEL und PATT (1960) führten sie auf eine, infolge der Saponin-Hämolyse entstehenden, cerebrale Hypoxie zurück. Bei einer durchschnittlichen Überlebenszeit von 25 Stunden wird die DL_{50} für Ratten mit etwa 12 mg/kg i.v. angegeben. VOGEL und MAREK (1962) ergänzten, daß hämolytische Aktivität und Toxizität nicht immer parallel gehen. Der Atemstillstand bei Ratten ($DL_{50} = 17,0$ mg/kg i.v.) wird als Folge einer neurotoxischen Komponente des Aescins interpretiert. Diese schädigt vermutlich das Atemzentrum.

VOGEL, MAREK und OERTNER (1970) fanden eine zweigipflige Dosis-Letalitätskurve. Der erste Gipfel bei 2,0 mg/kg i.v. (Tod nach etwa 5 Tagen) wird auf die neurotoxische Komponente, der zweite Gipfel bei 10,0 mg/kg i.v. (Tod am ersten Tag) auf die hämolytische Komponente zurückgeführt. Die Überlebenszeiten waren stark speziesabhängig: Für 2,0 mg/kg i.v. geben die Autoren einen Bereich von 2 (Maus) bis 15 (Schwein) Tagen an.

An der Katze wurde die Toxizität des Aescins bisher noch nicht untersucht bzw. veröffentlicht. HINDEMITH (1943) berichtet über die Toxizität eines aescinhaltigen Extraktes an der Katze: 10 mg/kg i.v. führten zu starkem Blutdruckabfall, von dem sich die Katze nicht mehr erholte. Die Atmung verhielt sich dabei verschieden. Einige male setzte sie schon vor dem Blutdruckabfall aus: Wie in den vorliegenden Versuchen konnte auch HINDEMITH das Leben der Katze durch künstliche Beatmung verlängern. Oft sistierte die Atmung auch gleichzeitig mit dem Blutdruckabfall.

Die Letalitätsrate unserer mit $1,7 \pm 0,2$ mg/kg Aescin i.v. behandelten, nur zur Injektion mit Äther betäubten Katzen, unterschied sich nicht von der Sterblichkeit der Kontrolltiere. Die Letalitätsrate von chloralosenarkotisierten Katzen war bedeutend höher. Wie es scheint, erhöht Chloralose die Empfindlichkeit des Katzenhirnes auf die neurotoxische Komponente (Atemstillstand) den Aescins.

Beim Menschen sind Zwischenfälle nach intraoperativer Aescin-Applikation nicht bekannt. MUNDINGER et al. (1969) beobachteten am wachen Patienten "verstärkte motorische Unruhe und Hyperventilation", wenn 40 mg Aescin innerhalb von 5 Minuten injiziert wurden. Bei längerer Injektionszeit traten diese Erscheinungen nicht auf.

Nach LORENZ und MAREK (1960) führt Aescin an der Katze zu keinen bedeutenden Blutdruckänderungen. Auch in den vorliegenden Versuchen bewirkte Aescin nur kurzzeitige Blutdruckänderungen — vorausgesetzt das Atemzentrum wurde nicht geschädigt. Bei Atemstillstand kam es jedoch unverzüglich zu einem starken Blutdruckabfall. Dieser ist, wie aus den Kontrollen hervorgeht, nicht als Hypoxiefolge, sondern als cerebral-toxischer Effekt des Aescins auf das Kreislaufzentrum zu interpretieren.

LORENZ und MAREK (1960) registrierten am isolierten Gefäßpräparat nach Dosen über 0,25 mg "schwer reversible Spasmen arterieller Gefäße". Bei HINDEMITH (1943) zeigte sich im Låwen-Trendelenburg'schen Durchströmungsapparat am Frosch bei Aescin-Konzentrationen von 10^{-4} eine "irreversible Verengung der Gefäße". Die starke Widerstandszunahme in den eigenen Versuchen nach hohen Anflutungs-dosen (1,0 mg/kg min i.a.) ist wahrscheinlich auch auf Gefäßspasmen zurückzuführen. Die verschiedenen Qualitäten der Perfusionsdruckänderungen während, und der Perfusionsdruckanstieg nach Aescin-Infusionen unter 1,0 mg/kg min i.a. sind als Folge einer Überlagerung von Reaktionen der Arteriolen und der praekapillären Sphinkteren anzusehen, weil der postkapilläre Widerstand konstant blieb.

Literatur über Widerstandsmessungen nach Aescin konnte nicht gefunden werden. MÜLLER (1967) und MUNDINGER et al. (1969) berichten von einer Durchblutungszunahme an Frosch bzw. Mensch. TZAVELLAS und FINKE (1970) beobachten eine Zunahme des Pulsationsvolumens der A.ophtalmica des Menschen. GIRERD (1961) beschreibt dagegen eine "milde Vasokonstriktion" an der Ratte, bei GEMÄHLICH und DERBACHER (1965) verhindert Aescin eine experimentell erzeugte Gefäßdilatation am Kaninchen. Am Menschen messen HEMMER und

DIEZEMANN (1962) nach Aescin eine signifikante Liquordrucksenkung und ziehen eine Verminderung der cerebralen Durchblutung in Betracht. Wie aus den Zitaten hervorgeht, werden sowohl Dilatationen als auch Konstriktionen als akute Gefäßreaktionen nach Aescin beschrieben.

Aescin beeinflusste den Venentonus nicht. Auch EHRINGER (1968) nimmt aufgrund seiner Untersuchungen am Menschen an, daß Aescin (0,3 mg/kg i.v.) die Venen nicht tonisiere.

Bei Dosen unter 0,1 mg/kg Aescin i.a. konnte der von Klinik und Tierexperiment (Nager) postulierte antiödematöse Soforteffekt in keinem Versuch beobachtet werden. An eine Organabhängigkeit (Gehirn) oder an eine Speziesabhängigkeit der Sofortwirkung wäre zu denken.

Wie ist nun die Ödementstehung nach Aescindosen über 0,07 mg/kg i.a. zu erklären? Ein Ödem entsteht, wenn das Filtrations-Absorptions-Gleichgewicht in Richtung Filtration verschoben ist. Die Parameter des effektiven Filtrationsdruckes sind nach STARLING (1909) die hydrostatischen und kolloidosmotischen Druckdifferenzen über die Kapillarwand. Bei unserer Versuchsanordnung können diese Parameter wie folgt rasch verändert werden: Der hydrostatische Strömungsdruck in den Kapillaren hängt von Reaktionen der präkapillären Sphinkteren (Änderung der Anzahl der perfundierten Kapillaren = Änderung des Kapillargesamtquerschnittes) und von Reaktionen der postkapillären Gefäßabschnitte ab. Die Wasserbindungskraft des Plasmas (kolloidosmotischer Druck) kann in der Extremität rasch durch eine erhöhte Eiweißpermeabilität der Kapillarwand abnehmen. Auch Änderungen der Blutviskosität beeinflussen den Filtrationsdruck (DJOJOSUGITO et al., 1970). Da Aescin den postkapillären Widerstand nicht erhöhte und in Konzentrationen

unter 0,08 mg/ml die Fließeigenschaften des Katzenblutes nicht änderte, kann die gesteigerte Filtrationsrate nur auf zwei Ursachen beruhen: Konstriktion der praekapillären Sphinkteren und/oder verstärkte Abwanderung von Plasmaeiweiß in das Interstitium. Der Zero-flow-Druck war nach Aescin i.a. deutlich erniedrigt. Zu einer Abnahme des Zero-flow-Druckes führt entweder eine Verminderung des mittleren Kapillardruckes oder ein Anstieg des kolloidosmotischen Druckes im Gewebe. Eine Abnahme des mittleren Kapillardruckes kommt nicht in Betracht, weil sich der postkapilläre Widerstand und der CFC nicht änderten. Der erniedrigte Zero-flow-Druck spricht also für eine Zunahme der Eiweißpermeabilität der Kapillarwand. Er besagt, daß das Wasserbindungsvermögen des Plasmas abgenommen hat. Da die in das Interstitium abgewanderten Eiweißmoleküle ihren Wassermantel mitnehmen können, ist dies nicht gleichbedeutend mit einer Abnahme des kolloidosmotischen Druckes. Dieser ist auch konstant geblieben. Für eine Zunahme der Permeabilität für Makromoleküle spricht auch die im Vergleich zur Perfusion mit Blut stärkere Nettofiltration bei blutfreier Perfusion. Das mittlere Molekulargewicht der verwendeten Dextran-Lösung (60.000) ist kleiner als das von Albumin (69,000 HITZIG, 1963). Das niedrigere mittlere Molekulargewicht und dessen breite Streuung (25.000 - 120.000) begünstigen einen schnelleren Austritt aus den Kapillaren.

Der kapilläre Filtrationskoeffizient (CFC) ist ein Maß für die Wasserleitfähigkeit der Kapillarwand. 0,2 mg/kg Aescin i.v. oder i.a. änderten den CFC nicht. Zieht man in Betracht, daß unter Annahme des Porenmodells eine Zunahme der Eiweißpermeabilität zwangsweise mit einer erhöhten Permeabilität für Wasser verbunden ist, so kann der CFC nur konstant bleiben, wenn zugleich die Anzahl der

perfundierten Kapillaren abnimmt. Bei höherer Dosierung überwiegt die Zunahme der Eiweißpermeabilität, der CFC ist erhöht. Die "sichere Wirkung im Sinne einer Verminderung" der Wasserpermeabilität nach 16 Stunden (VOGEL u. STRÖCKER, 1966) konnte mit unserer Methode nicht überprüft werden.

Die Zunahme des Extremitätenvolumens nach intraarterieller Aescin-Applikation hat bei strömungskonstanter Perfusion zwei Ursachen: Eine erhöhte Eiweißpermeabilität und ein Anstieg des Filtrationsdruckes. Bei physiologischer Durchblutung führt der erhöhte Druckabfall über den Widerstandsgefäßen zu einer Abnahme des Filtrationsdruckes, was der erhöhten Eiweißpermeabilität entgegenwirkt. Deshalb ist das Aescin-Ödem bei strömungskonstanter Durchblutung nicht ohne Einschränkung auf physiologische Verhältnisse übertragbar. Unter physiologischer Durchblutung, die mehr druck- als strömungskonstant reguliert wird, ist mit einer Abnahme der Strömung zu rechnen.

Man kann sicher sagen, daß bei (versehentlicher) intraarterieller Injektion von ca. 20 mg Aescin am Menschen mit Störungen der Mikrozirkulation zu rechnen ist. In diesem Sinne ist die strikte Kontraindikation "intraarterielle Injektion" zu fordern.

ZUSAMMENFASSUNG:

Die Wirkungen von Roßkastanienextrakten aus Samen und Blättern (0,42 - 112 mg/kg i.v. bzw. 0,84 - 6,3 mg/100g Beingew. i.a.) auf Venentonus, peripheren arteriellen Widerstand und Blutdruck -- und die Wirkungen von Aescin (0,22 - 4,1 mg/kg i.v. bzw. 0,053 - 0,09 mg/100g Beinge. i.a.) auf die gleichen Parameter, zusätzlich auf die kapilläre Filtrationsrate, kapillären Filtrationskoeffizienten, postkapillären Widerstand, isovolumetrischen Kapillardruck (Zero-flow-Technik), Hämatokrit und kolloidosmotischen Druck des Plasmas wurden an 47 Katzen beiderlei Geschlechts in Chloralosenarkose (40 mg/kg, oral) untersucht.

Roßkastanienextrakte (i.v. und i.a.) und i.v. Infusionen von Aescin änderten Blutdruck und peripheren Widerstand nicht. Intravenöse Injektionen von Aescin senkten den Blutdruck ca. 30 sec. lang. Intraarterielle Infusionen von Aescin erhöhten den peripheren Widerstand. Dieser Effekt blieb bis ca. 25 Minuten nach Infusionsende nachweisbar. Venenreaktionen und Druck-Volumen-Beziehungen wurden unter isotonen Bedingungen am strömungskonstant perfundierten Hinterlauf gemessen. Das intravasale Volumen wurde, im Gegensatz zu stauungsplethysmographischen Methoden, direkt bestimmt. Deshalb beeinflussten Durchblutung, kapillärer Filtrationskoeffizient, Kapillardruck und Ausgangsvolumen die Messung von Venenreaktionen und Venendehnbarkeit nicht. Weder Roßkastanienextrakte noch Aescin wirkten bei i.v. und i.a. Infusionen auf den kontraktilen Tonus oder die Dehnbarkeit der Venen.

Das Extremitätenvolumen, vor der Applikation isovolumetrisch eingestellt, nahm bei 46 von 58 i.a. Aescin-Infusionen (0,053 - 0,09 mg/100g Beingew.) zu. Während 20 intravenöser Infusionen (0,33 mg/kg) stieg lediglich bei 5 das Extremitätenvolumen an.

Das Stauungsödem (erhöhter Venendruck) nahm nach Aescin-Applikation schneller zu. Auch bei blutfreier Perfusion wirkte Aescin ödematös. Der kapillare Filtrationskoeffizient war nach i.v. (0,22 mg/kg) und i.a. (0,18 mg/100g Beingew.) unverändert und nahm nach 2,7 mg/100g Beingew. i.a. um etwa 100% zu. Dabei blieb der postkapilläre Widerstand konstant. Der isovolumetrische Kapillardruck nahm nach Aescin i.a. deutlich ab. Hämatokrit und kolloidosmotischer Plasma-Druck in-vivo unterschieden sich nach Aescin nicht von den Kontrollen. In-vitro nahm nach 0,08 mg/ml Aescin die Viskosität von Katzenblut zu, bzw. die relative Flußrate von Katzenerythrocyten ab. Die relative Flußrate von Menschenerythrocyten war ab 0,1 mg/ml Aescin erniedrigt.

Hämatokrit und kolloidosmotischer Plasmadruck von Menschenblut in-vitro waren nach 0,001 - 0,160 mg/ml Aescin konstant geblieben.

Die Ergebnisse über die Venenwirkung von Roßkastanienextrakten stehen im Widerspruch zu den Mitteilungen, in denen aufgrund stauungsplethysmographischer Untersuchungen, vorwiegend am Menschen, auf eine venentonisierende Wirkung von Roßkastanienextrakten geschlossen wird.

Auch ließ sich der in Tierversuchen beobachtete anti-ödematöse Soforteffekt des Aescins nicht nachweisen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

ABDEL-SAYED, W.A., ABOUD, F.M., CALVELO, M.G. :

Effect of local cooling on responsiveness of muscular and cutaneous arteries and veins

Am. J. Physiol., 219, 1772 - 1778, (1970)

ALEXANDER, R.S. :

The peripheral venous system

in: Handbook of physiology, ed. by Hamilton, F., and

Dow, P.H., Washington, 2, 1075 - 1098, (1963)

ARTAULT DE VEVEY, S. :

L'Anjou med., 48, (1909)

ASCHER, P., PALTAUF, F. :

Klinische Untersuchungen über die Pharmakodynamik von tritiummarkiertem Aescin

Ärztl. Forschung, 10, 294 - 298, (1970)

AUSTER, F. :

Wirkung eines Roßkastanienextraktes auf die Resistenz der Hautkapillaren

Die Pharmazie, 11, 726 - 730, (1956)

AUSTER, F. :

Wirkung von Aesculus-Zubereitungen auf die Wasserpenetration der Froschhaut

Pharm. Zeitung, 102, S.28, (1957)

BAKER, C.H. :

Blood flow and volume distribution with elevated venous pressure

Am. J. Physiol., 218, 674 - 680, (1970)

BARBEY, K. :

Plethysmographische Diagnostik und Therapieüberwachung arterieller Verschlusskrankheiten

D. med. Welt, 34, 1888 - 1890, (1965)

BARBEY, K. :

Einfluss venenaktiver Stoffe auf die Orthostase-Frühregulation
D. med. Welt, 142 - 147, I, (1969)

BARBEY, K., BRECHT, K. :

Venentonus, Venenkapazität und ihre Messung
D. med. Welt, 727 - 732, I, (1965)

BARBEY, K., CAESAR, K. :

Zur Frage der Behandlung orthostatischer Frühregulationsstörungen
D. med. Welt, 17, 1888 - 1893, (1966)

BRAASCH, D., JENETT, W. :

Erythrocytenflexibilität, Hämokonzentration und Reibungswiderstand
in Glaskapillaren mit Durchmessern zwischen 6 bis 50 μ
Arch. Ges. Physiol., 302, 245 - 254, (1968)

BUNDESÄRZTEKAMMER-Bekanntgabe:

Dosierungsgrenzen bei Aescin i.v. beachten !
Deutsches Ärzteblatt, 31, S. 2315, (1974)

BURCH, G.E. :

Influence of the Central Nervous System on veins in Man
Physiol. Reviews, 40, 50 - 56, (1960)

BURTON, A.C. :

Role of geometry, of size and shape in the microcirculation
Fed. Proc., 25, 1753 - 1760, (1966)

CERNY, L.C., COOK, F.B., WALKER, C.C. :

Rheology of blood
Am. J. Physiol., 202, 1188 - 1194, (1962)

CHAMBERS, R., ZWEIFACH, B.W. :

Topography and function of the mesenteric capillary circulation
Am. J. Anat., 75, 173 - 206, (1944)

- CHIEN, S., USAMI, S., DELLENBACK, R.J., GREGERSEN, M.J. :
Shear-dependent deformation of erythrocytes in rheology
of human blood
Am. J. Physiol., 219, 136 - 142, (1970)
- COBBOLD, A., FOLKOW, B., KJELLMER, J., MELLANDER, S. :
Nervous and local chemical control of Pre-Capillary Sphincters
in Skeletal Muscle as Measured by Changes in Filtration Coefficient
Acta physiol. scand., 57, 180 - 192, (1963)
- DARCY, H. :
Les fontaines publiques de la ville de Dijon
zit. nach: Wyckoff, R.D. et al.: The measurement of permeability
of porous media for homogenous fluids
Rev. Sci. Instrum., 4, 394 - 405, (1933)
- DIANA, J.N. :
Capillary pressure and filtration-coefficient during isoproterenol
infusion
Am. J. Physiol., 219, 1574 - 1584, (1970)
- DIANA, J.N., KAISER, R.S. :
Pre- and postcapillary resistance during histamine infusion
in isolated dog hindlimb
Am. J. Physiol., 218, 132 - 142, (1970)
- DINTENFASS, L. :
Fluidity (internal viscosity) of the erythrocyte and its role
in physiology and pathology of circulation
Haematologica, 2, 19 - 35. (1968)
- DJOJOSUGITO, A.M., FOLKOW, B., ÖBERG, B., WHITE, S.W. :
A Comparison of Blood Viscosity, Measured in vitro in a
vascular Bed
Acta physiol. scand., 78, 70 - 84, (1970)

DOURMASHKIN, R.R., DOUGHERTY, R.M., HARRIS, R.J.C. :
Electron Microscopic observations on ROUS-Sarcoma
virus and cell membranes
Nature, 194, 1116 - 1119, (1962)

DRINKER, C.K., YOFFEY, J.M. :
Lymphatics, lymph and lymphoid tissue
Cambridge, Harvard Univ. Press, S. 148, (1941)

ECHT, M., LANGE, L. :
Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung venentonisierender
Pharmaka auf das Niederdrucksystem des Menschen
in: Das Orthostasesyndrom, 5. Rothenburger Gespräch,
Schattauer-Verlag, S. 109 - 123, (1974)

ECHT, M., LANGE, L., THRON, H.L. :
Über den Einfluss der Dehnungsgeschwindigkeit auf die Bestimmung
des Tonuszustandes der kapazitiven Gefäße am Menschen
Zeitschr. f. Kreisl.forsch., 61, 842 - 852, (1972)

EHRINGER, H. :
Zum venentonisierenden Prinzip des Roßkastanienextraktes
Med. Welt, 1781 - 1785, (1968)

FÄHRÆUS, R., LINDQUIST, T. :
The viscosity of the blood in narrow capillary tubes
Am. J. Physiol., 96, 562 - 568, (1931)

FELIX, W. :
Strömungsmessung mit Thermistoren
Arch. exp. Pathol. Pharm., 244, 254 - 269, (1962)

FELIX, W. :
Wirkungsmechanismus der internen Therapie mit "Venopharmaka"
Deutsch. Med. Journal, 21, 456 - 466, (1970)

FELIX, W. :

Über den Tonus der kapazitiven Venen der Extremität und seine
pharmakologische Beeinflussung

Forum Medici, 14, 74 - 80, (1971)

FELIX, W., REMIEN, J., HÄLLFRITSCH, K. :

Zur Messung von Venenreaktionen im Tierversuch

Pflüg. Arch. 329, 352 - 359, (1971)

FINE, J., SELIGMAN, A.M. :

Traumatic shock, VII: A study of the problem of the "lost plasma"
in hemorrhagic, tourniquet and burn shock by the use of radio-
active iodo-plasma protein

J. clin. Investig. 23, 720 - 730, (1944)

FOLKOW, B., LUNDGREN, O., WALLENTIN, I. :

Studies on the relationship between flow-resistance, capillary
filtration coefficient and regional blood volume in the intestine
of the cat

Acta Physiol. Scand., 57, 270 - 283, (1963)

FOLKOW, B., ÖBERG, B. :

Autoregulation and basal tone in consecutive vascular sections
of the skeletal muscles in reserpine treated cats.

Acta Physiol. Scand., 53, 105 - 113, (1961)

FRONEK, A. :

Isoconductometric estimation of effective capillary pressure
in isolated hindlimb

Am. J. Physiol., 220, 1005 - 1008, (1971)

GEMÄHLICH, M., DERBACHER, H.-D. :

Vitalmikroskopische Studien der Aescinwirkung auf die Gefäß-
reaktionen nach Histamin

Ergeb. pharmaz. Forschg., 19, 98 - 100, (1965)

- GIRERD, R.J., DI PASQUALE, G., STEINETZ, B.G., BEACH, V., PEARL, W. :
The anti-edema properties of Aescin
Arch. int. Pharmacodyn., 133, 127 - 136, (1961)
- GLAUERT, M., DINGLE, J., LUCY, A. :
Action of Saponin on biological cell membranes
Nature, 196, 953 - 955, (1962)
- GOLDSMITH, H.L. :
The microrheology of red blood cell suspensions
J. gen. Physiol., 52, 5 - 27, (1968)
- GOMEZ, D.M., VEIL, C. :
Sur la limite statique de la pression artérielle
Comptes rendus de la soc. de Biol. méd., 123, 957 - 959, (1936)
- GRAF, K., ROSELL, S. :
Der Effekt plethysmographischer Füllungsdrucke bis 20 cm H₂O
auf die lokale Extremitätendurchblutung
Acta physiol. scand., 62, 323 - 335, (1964)
- GREEN, H.D. :
Circulation
in: Gläser, O.: Medical physics, Chicago, I, S. 208, (1950)
- GREGGERSEN, M.J., BRYANT, C.A., CHIEN, S., DELLENBACK, R.J.,
MAGAZINOVIC, V., USAMI, S. :
Species differences in the flexibility and deformation
of erythrocytes (RBC)
Bibl. Anat., 10, 104 - 108, (1969)
- GUTMANN, J. :
Moderne Gerätetechnik für Venenverschlussplethysmographie
Herz/Kreislauf. 11, 365 - 369, (1971)
- GUYTON, A.C., ROSS, J.M., CARRIER, O.Jr., WALKER, J.R. :
Major evidence for tissue oxygen demand as the major
factor causing autoregulation
Circ. Res., 15 Suppl. 1, 60 - 68, (1964)

HADDY, F.J., GILBERT, R.P. :

The Relation of a Venous-Arteriolar Reflex to Transmural Pressure
and Resistance in Small and Large Systemic Vessels
Circ. Res., 4, 25 - 32, (1956)

HAGER, G. :

Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis

HAMPEL, H., HOFRICHTER, G. :

Venenverschluss-Segment-Plethysmographie am wachen Hund
Arzneimittelforsch., 22, 1937 - 1944, (1972)

HEMMER, P., DIEZEMANN, E. :

Die Wirkung des Roßkastaniensaponins Aescin auf d. Liquordruck
Arch. f. Psych. u. Ztschr. f. ges. Neurol., 203, 407 - 414, (1962)

HENSCHLER, D., HEMPEL, K., SCHULTZE, B., MAURER, W. :

Zur Pharmakokinetik von Aescin
Arzneimittelforsch., 21, 1682 - 1692, (1971)

HEWLETT, H. :

The rate of blood-flow in the arm
Heart, 1, S. 87, (1909)

HINDEMITH, H. :

Einige pharmakologische Eigenschaften des Roßkastaniensaponins
Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmacol., 201, 397 - 401, (1943)

HITZIG, W.H. :

Die Plasmaproteine in der klinischen Medizin
Springer-Verlag, Berlin, (1963)

HÖRHAMMER, L., GEHRMANN, H.J., ENDERS, L. :

Über die Flavonglycoside von Aesculus Hippocastanum L.
1. Mitteilung: Flavonglycoside der Blüten und Blätter
Arch. d. Pharmazie, 292, 113 - 125, (1959)

HUFELAND, C.W. :

Enchiridion medicum , S. 88, (1837)

JANDL, J.H. :

Sequestration of reticulocytes and of abnormal red cells
by filtration at low pressures

J. clin. Investig., 37, 905 - 914, (1958)

JOHNSON, P.C. :

Myogenic Nature of Increase in Intestinal Vascular Resistance
with Venous Pressure Elevation

Circ. Res., 7, 992 - 999, (1953)

JOHNSON, P.C

Effect of Venous Pressure on Capillary Pressure and
Vascular Resistance in the Intestine

Circ. Res., 16, 294 - 300, (1965)

JOHNSON, P.C., HANSON, K.M. :

Capillary Filtration in the Small Intestine of the Dog

Circ. Res., 19, 766 - 773, (1966)

JOHNSON, P.C., WAYLAND, H. :

Regulation of Blood Flow in Single Capillaries

Am. J. Physiol., 212, 1405 - 1415, (1967)

KAINDL, F., POLZER, K., SCHUHFRIED, F., TISO, B. :

Eine neue Methode zur Bestimmung der Venenkapazität

Zentralbl. f. Phlebol., 6, 248 - 250, (1967)

KIENZLER, G. :

Aescin in der ambulanten und stationären Orthopädie

D. med. Welt, 1740 - 1743, II(1968)

KJELLMER, J. :

The Effect of Exercise on the Vascular Bed of Skeletal Muscle

Acta Physiol. Scand., 62, 18 - 30, (1964)

KÖNIGES, H.G., OTTO, M. :

Studies on the filtration mechanism of the intestinal lymph
and on the action of acetylcholine on it and on the circulation
of the intestinal villi

Quart. J. Exper. Physiol., 26, 319 - 329, (1937)

KRONBERGER, L., GÖLLES, L. :

Zur Thromboseprophylaxe mit Roßkastanienextrakten
Med. Klin., 1207 - 1209, I(1969)

KROUGH, A. :

Anatomie u. Physiologie der Kapillaren
Springer-Verlag, Berlin, (1929)

KURODA, K., MISHIRO, K.Y., WADA, J. :

Relation between the viscosity of erythrocyte suspension
and the shape of erythrocyte

J. Exp. Med., 4, 73 - 82, (1957)

KUSCHINSKY, G. :

zu "Fragen aus der Praxis"

D. med. Wochenzeitschrift, 92, S. 946, (1967)

KUSCHINSKY, G., LÜLLMANN, H. :

kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

Thieme-Verlag, Stuttgart, 4. Auflage, (1970)

LAHODA, F. :

Echoenzephalographische Untersuchungen zur Wirksamkeit
von Aescin beim Hirnödem

Ärztl. Praxis, 21, S. 1227, (1971)

LANDIS, E.M. :

The capillary pressure in frog mesentery as determined
by microcirculation methods

Am. J. Physiol., 75, 548 - 570, (1926)

LANDIS, E.M., GIBBON, J.H. :

The effects of temperature and of tissue pressure on the movement of fluid through the human capillary wall
J. clin. Investig., 12, 105 - 138, (1933)

LANDIS, E.M., PAPPENHEIMER, J.R. :

Exchange of substance through the capillary walls
in: Handbook of Physiol., 2/II, 961 - 1034, (1963)

LANGE, L., ECHT, M. :

Vergleichende Untersuchungen über venentonisierende Pharmaka
Fortschr. d. Med., 31, 1161 - 1163, (1972)

IONICERUS, :

Kreuterbuch, (1564)

LORENZ, D., MAREK, M.L. :

Das therapeutisch Wirksame Prinzip der Roßkastanie.
1. Mitteilung: Aufklärung des Wirstoffes
Arzneimittelforsch. 10, 263 - 272, (1960)

LUTHER, P., HAUSELT, F. :

Neue Erkenntnisse zur Frage der Pathophysiologie und Therapie des Schädel-Hirn-Traumas
Med. Klin., 56, I, 20 - 22, (1961)

MANEGOLD, M. :

Über Kapillärssysteme. Die Durchlässigkeit kanal- gerüst- und netzartiger Kapillärssysteme für Flüssigkeiten und Gase
Kolloid-Zeitschr., 81, 164 - 179, (1971)

MATTHIOLUS :

New Kreuterbuch (1626)

MELLANDER, S. :

Comparative studies on the adrenergic neuro-humoral control of resistance and capacitance vessels in the cat
Acta physiol. scand. 50, Suppl. 176, 8 - 63, (1960)

MELLANDER, S., JOHANSSON, B. :

Control of resistance, exchange and capacitance functions
in the peripheral circulation

Pharmacol. Rev., 20, 117 - 182, (1968)

MELLANDER, S., ÖBERG, B., ODELRAM, H. :

Vascular adjustments to increased transmural pressure in cat
and man with special reference to shifts in capillary fluid transfer

Acta physiol. scand., 61, 34 - 48, (1964)

MERILL, E.W. :

Rheology of blood

Physiol. Rev., 49, 863 - 888, (1969)

MÜLLER, H. :

Pharmakologische Reaktionen im Kapillarbett der
Froschschwimmhaut

Zentralbl. f. Phlebol., 6, 253 - 256, (1967)

MÜSCHER, C.H. :

Kombinationsmöglichkeiten der verschiedenen Arzneiformen v. Aescin
Ärztl. Praxis, 15, 970 - 972, (1970)

MUNDINGER, F., WALTER, E., KAISER, G. :

Die regionale Hirndurchblutung bei schweren Hirnschäden und
ihre Änderung durch Aescin, untersucht mit Xenon 133

Arzneimittelforsch., 19, 1123 - 1128, (1969)

MUSSGNUG, G. :

Zur Biochemie der Entzündung und Ödembildung,
sowie Pharmakokinetik des Aescins

Arzneimittelforsch., 19, 1588 - 1593, (1969)

NEDOPILOV, N., FELIX, W., REMIEN, J. :

Statische und dynamische Druck-Volumen-Beziehungen an
Extremitätenvenen der Katze in vivo

Pflüger's Arch., 349, 221 - 233 (1974)

NEHRING, U. :

Zum Nachweis der Wirksamkeit von Roßkastanienextrakt auf
den Venentonus nach oraler Applikation
Med. Welt, 17, 1622 - 1655, (1966)

ORZECZOWSKI, G. :

Therapeutische Wirkungen von Saponinen
Med. M.zschr., 570 - 574, (1960)

PAPPENHEIMER, J.R. :

Symposion on Space and Submarine Medicine
New London, (1958)

PAPPENHEIMER, J.R., RENKIN, E.M., BORRERO, L.M. :

Filtration, diffusion and molecular sieving through
peripheral capillary membranes
Am. J. Physiol., 167, 13 - 46, (1951)

PAPPENHEIMER, J.R., SOTO-RIVERA, A. :

Effective osmotic pressure of the plasma-proteins and other
quantities associated with the capillary circulation
in the hindlimb of cats and dogs
Am. J. Physiol., 152, 471 - 491, (1948)

PEIPER, U., OHNHAUS, E.E. :

Das Mechanogramm der Gefäßmuskulatur in situ bei indirekter
elektrischer Reizung
Zeitschr. f. Kreislaufforsch., 54, 760 - 770, (1965)

PATT, W., WINKLER, W. :

Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roskastanie;
2. Mitteilung: Zur Chemie des Wirkstoffes
Arzneimittelforsch., 10, 273 - 275, (1960)

PONDER, E. :

The mammalian red cell
Berlin, (1934)

POTZEL, J.G., POTZEL, G.D. :

Der Faktor Ödem in der Orthopädie

Ärztl.Praxis, 44, 2809 - 2811, (1970)

PREZIOSI, P., MANCA, P. :

Die antiödematöse und antiinflammatorische Wirkung von Aescin
und ihre Beziehung zur Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse

Arzneimittelforsch., 15, 404 - 413, (1965)

PROTHERO, J, BURTON, A.C. :

The physics of capillary flow; II,: The capillary
resistance to flow

Biophys. J., 2, 199 - 211, (1962)

REILICH, H., BLJAJIC, L. :

Erfahrungen mit Reparil-forde

Zentralbl. f. Chirurg., 2, 92 - 95, (1971)

RENKIN, E.M., PAPPENHEIMER, J.R. :

Wasserdurchlässigkeit und Permeabilität der Kapillarwände

Ergebn. d. Physiol., 49, 59 - 126, (1957)

ROGAUSCH, H. :

Influence of Erythrocyte Deformability on Circulation

Res. exp. Med., 160, 89 - 94, (1973)

ROSSE, W.F., DOORMASHKIN, R., HUMPHREY, J.H. :

Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal
hemoglobinuria (PNH) red blood cells

J. exper. Med., 123, 969 - 984, (1966)

RUHL, J. :

Zur Behandlung des varikösen Symptomenkomplexes in der
frauenärztlichen Praxis

neue Med. Welt, 27/28, 963 - 967, (1950)

SCHEELE, J., MATIS, P. :

Zur Frage der Venostasinwirkung unter Berücksichtigung
der Therapie und Prophylaxe der thrombo-embolischen Krankheit
Die Medizinische. 693 - 696, (1952)

SCHMID-SCHÖNBEIN, H., WEISS, J., LUDWIG, H. :

A simple Method for Measuring Red Cell Deformability
in Models of the Microcirculation
Blut, 26, 369 - 379, (1973)

SCHULMAN, J.H., RIDEAL, E.K. :

Molecular Interaction in Monolayers; II, : The Action of
Haemolytic and Agglutinating Agents on Lipoprotein Monolayers
Proc. of the Royal Soc. of London, Ser. B, 122, 46 - 57, (1937)

SHARPEY-SCHÄFER, E.P. :

Venous tone
Brit. med. J., 1589 - 1595, (1961)

SIERING, H. :

Permeabilitätsbeeinflussungen des Ehrlich'schen
Mäuse-Ascitescarcinoms
Die Naturwiss., 49, S. 499, (1962)

SIERING, H. :

Die Permeabilität von Zellmembranen für Ionen
unter dem Einfluss von Aescin
Arzneimittelforsch., 12, 376 - 378, (1962)

SIRS, J.A. :

The measurement of hematocrit and flexibility of
erythrocytes with a centrifuge
Biorheology, 5, 1 - 14, (1968)

STARLING, E.H. :

The fluids of the body
Univ. Chicago-Press, Chicago, (1909)

THRON, H.L. :

Das Verhalten peripherer Blutgefäße in vivo bei passiven
und aktiven Weitenänderungen

Arch. Kreisf.forsch., 52, 1 - 63, (1967)

THRON, H.L. :

The interrelation between active and passive diameter changes
in resistance and capacitance vessels

in: Circulation in skeletal muscle

Pergamon-Press, Oxford- New-York, (1968)

TISO, B., HERRLEIN, A. :

Objektive Beurteilung von Arzneimittelwirkungen auf Venentonus
und Venenkapazität

Med. Welt, 335 - 338, (1968)

TRONNIER, H. :

Zur internen Therapie der Stauungsdermatosen und des
Unterschenkelödems

D. med. Welt, 594 - 600, I, (1969)

TSAVELLAS, O., FINKE, J. :

Aescin bei cerebralen Durchblutungsstörungen

Wiener klin. Wochenschr., 82, 714 - 717, (1970)

UEBEL, H., PATT, P. :

Das therapeutisch wirksame Prinzip der Rosskastanie

4. Mitteilung: Zur Toxikologie des Wirkstoffes

Arzneimittelforsch., 10, 280 - 284, (1960)

VOGEL, G., MAREK, M.L. :

Zur Pharmakologie einiger Saponine

Arzneimittelforsch., 12, 815 - 825, (1962)

VOGEL, G., MAREK, M.L., OERTNER, R. :

Untersuchungen zum Mechanismus der therapeutischen und
toxischen Wirkung des Rosskastaniensaponins Aescin

Arzneimittelforsch., 20, 699 - 703, (1970)

VOGEL, G., MAREK, M.L., STOECKERT, I. :

Weitere Untersuchungen zum Wirkungsmechanismus
des Roßkastaniensaponins Aescin
Arzneimittelforsch., 13, 59 - 64, (1962)

VOGEL, G., STROECKER, H. :

Die Wirkung von Pharmaka - insbesondere von Flavonoiden und
Aescin auf den Lymphfluss und die Permeabilität der intakten
Plasma-Lymphschranke von Ratten für Flüssigkeit und
definierte Moleküle
Arzneimittelforsch., 16, 1630 - 1634, (1966)

VOGEL, G., UEBEL, H. :

Das therapeutisch wirksame Prinzip der Roßkastanie
3. Mitteilung: Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus
Arzneimittelforsch., 10, 275 - 280, (1960)

VOGEL, G., WENDT, B., STRÖCKER, H. :

Versuch zur Wirkung von Pharmaka auf die Plasma-Lymphschranke
von Ratten nach Einstellen eines Zustandes gesteigerter
Kapillarpermeabilität
Arzneimittelforsch., 17, 454 - 458, (1967)

WALLENTIN, I. :

Studies on intestinal circulation
Acta Physiol. scand., 69, Suppl. 279, 1 - 38, (1966)

WEISS, R. :

Lehrbuch der Phytotherapie
S. 216, (1960)

WENDE, S. :

Das radiologisch ausgelöste Hirnödem und seine Verhütung
Fortschr. a.d. Gebiet d. Rö.Str., 98, 589 - 593, (1963)

WILBRANDT, W. :

Osmotische Natur sogenannter nicht-osmotischer Hämolysen
(kolloid-osmotische Hämolyse)
Pflüg. Arch., 245, 22 - 52, (1942)

WITTELS, W. :

Beitrag zur medikamentösen Behandlung des varikösen
Symptomenkomplexes

Ther. d. Gegenwart, 104, 370 - 375, (1965)

WITZLEB, E. :

Über den Venentonus

D. med. Welt, 1843 - 1847, (1966)

WÖRNER, W., MARTIN, H., JUNGELUTH, H. :

Nachweis geringer Hämolysen mit Hilfe der Laktatdehydrogenase-
Isoenzyme

Med. Klinik, 60, 496 - 498, (1965)

WOOD, E., ECKSTEIN, J. :

Forearm Plethysmograph

J.clin. Investig., 137, 41 - 49, (1958)

ZOLTAN, Ö.T., FEKETE, E., DOMONKOS, H., FÖLDI, M. :

Untersuchungen über das durch Triäthylzinnsulfat
verursachte Hirnödem bei der Ratte

Arzneimittelforsch., 19, 287 - 295 (1969)

ZWEIPACH, B.W., INTAGLIETTA, M. :

Mechanics of fluid movement across single
capillaries in the rabbit

Microvascular Res., 1, 83 - 101, (1968)

Mein besonderer Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. W. Felix für die freundliche Überlassung des Themas und vor allem für seine Hilfsbereitschaft und Beratung bei der Abfassung der vorliegenden Arbeit.

Frau Steigerwald und Frl. Maier danke ich herzlich für ihre erfahrene Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Lebenslauf

Am 11. Mai 1949 wurde ich in Passau als zweites Kind des Textilingenieurs Markus Silber und dessen Ehefrau Maria Silber, geb. Katz, geboren. Im Jahre 1955 übersiedelten wir nach München. Hier legte ich 1968 die Reifeprüfung ab.

Das Medizinstudium begann ich im WS 1968/69 an der Universität München. Nach bestandener naturwissenschaftlicher und ärztlicher Vorprüfung (beide mit Gesamtnote 1) begann ich im Sommer 1971 mit der Dissertation bei Prof. Dr. Felix im Pharmakologischen Institut. In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Schmid-Schönbein führte ich im Physiologischen Institut blut-rheologische Messungen durch. Anlässlich der Frühjahrstagung der Deutschen Gesellschaft für Pharmakologie hatte ich 1972 Gelegenheit, einen Teil meiner Ergebnisse vorzutragen.

Während des klinischen Studiums famulierte ich insgesamt 6 Monate in der II. Medizin. Klinik, der Psychiatrischen- und I. Universitätsfrauenklinik.

Für die Pharmakologie-Vorlesung drehte ich eine Serie von wissenschaftlichen Lehrfilmen, u.a. auch Zeichentrickfilme.

Im Frühjahr 1974 legte ich die ärztliche Prüfung mit Note 1 ab. Anschließend nahm ich mit Erfolg am medizinischen Examen der U.S.A. (E.C.F.M.G.) teil.

In den Monaten September, Oktober 1974 war ich als Medizinalassistent in der II. Universitätsfrauenklinik tätig, anschließend 6 Monate in der Stiftsklinik Augustinum (Innere Medizin).

Zur Zeit bin ich Medizinalassistent im Krh. München-Schwabing (Chirurgie). Danach strebe ich den Facharzt für Innere Krankheiten an.

